

Analiza Problemu Decyzyjnego

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę pharma& Polska sp. z o.o.
[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 29 lipca 2024 r.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	11
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	20
1 Cel opracowania.....	21
2 Opis problemu zdrowotnego.....	21
2.1 Nowotwór złośliwy jajnika pochodzenia nabłonkowego (ICD-10: C56), nowotwór złośliwy jajowodu (ICD-10: C57), pierwotny nowotwór złośliwy otrzewnej (ICD-10: C48)	21
2.1.1 Definicje	21
2.1.2 Klasyfikacja	23
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	26
2.3 Rozpoznanie	28
2.3.1 Ocena cech molekularnych	29
2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania klinicznego.....	30
2.4 Przebieg naturalny i rokowanie	31
2.5 Obraz kliniczny.....	33
2.6 Epidemiologia	35
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	39
2.8 Wpływ choroby na jakość życia	43
2.9 Leczenie raka jajnika	45
2.9.1 Wytyczne kliniczne	46
2.9.2 Finansowanie leczenia podtrzymującego OC	53
2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i>)	57
3 Wybór populacji docelowej.....	57
4 Liczebność populacji docelowej	59
5 Opis ocenianej interwencji – Rubraca (rukaparyb).....	61
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego	62
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	69
6 Rekomendacji agencji HTA	70
6.1 Rekomendacje AOTMiT	70

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

6.2	Rekomendacje zagraniczne	70
7	Dobór komparatorów.....	74
8	Dobór punktów końcowych	78
9	Zakres analiz.....	80
9.1	Analiza kliniczna.....	80
9.2	Analiza ekonomiczna	82
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	83
10	Załączniki.....	85
10.1	Szczegółowe dane dotyczące obciążenia społecznego i ekonomicznego.....	85
10.2	Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.....	96
10.3	Opis komparatora – Zejula (niraparyb).....	98
10.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	106
10.4	Opis komparatora – Lynparza (olaparyb)	108
10.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	117
10.5	Opis komparatora – Avastin (bewacyzumab)	118
10.5.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	126
10.6	Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworu złośliwego jajowodu, pierwotnego nowotworu złośliwego otrzewnej	130
10.7	Aktualnie obowiązujący program lekowy	156
10.8	Wnioskowany program lekowy	162
10.9	Wkład autorów w opracowanie raportu	169
	Spis Tabel.....	170
	Spis Wykresów.....	172
	Piśmiennictwo	173

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i>)
ALP	Fosfataza alkaliczna (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa, ALAT, ALAT, ALAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (z ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i>)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (z ang. <i>Absolute Neutrophile Count</i>)
aOC	Zaawansowany rak jajnika (z ang. <i>advanced Ovarian Cancer</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
BC	rak piersi (z ang. <i>Breast Cancer</i>)
bd.	Brak danych
	Bewacyzumab;
BEV	Gdy produkt Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem, dawka bewacyzumabu wynosi 15 mg/kg mc. Q3W (raz na 3 tygodnie)
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
BRCA	Geny (BRCA1 i BRCA2), których mutacja prowadzi do niekontrolowanego, nadmiernego podziału komórek i w efekcie do rozwoju raka sutka lub raka jajnika (z ang. <i>BRCA1/2 gene</i>)
BW	Masa ciała (z ang. <i>Body Weight</i>)
CA-125	Marker nowotworowy (z ang. <i>Cancer Antigen 125</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CrCl	Klirens Kreatyniny (z ang. <i>Creatinine Clearance</i>)
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (z ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
ctDNA	Krążący DNA guza (z ang. <i>circulating tumor DNA</i>)
CTH	Chemioterapia

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

DGN	Dolna granica normy
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	Skala oceny ogólnego stanu zdrowia chorych z nowotworem (z ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EOC	Nowotwór jajnika pochodzenia nabłonkowego (z ang. <i>Epithelial Ovarian Cancer</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FACT-O	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Cancer</i>
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FIGO	System klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworów ginekologicznych (fr. <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>)
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (z ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i>); określana także jako chromogenic <i>in situ</i> hybridization (CISH)
FSD	Dawka ustalona (z ang. <i>Fixed Starting Dose</i>)
FSH	Hormon folikulotropowy, folikulotropina (z ang. <i>Follicle-Stimulating Hormone</i>)
FTC	Nowotwór złośliwy jajowodu (z ang. <i>Fallopian Tube Cancer</i>)
GGN	Gólna granica normy
GHS	Ogólny stan zdrowia (z ang. <i>Global Health Status</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
hgEOC	Nowotwór jajnika pochodzenia nabłonkowego o wysokim stopniu złośliwości (z ang. <i>high-grade Epithelial Ovarian Cancer</i>)
hgOC	Nowotwór jajnika o wysokim stopniu złośliwości (z ang. <i>high-grade Ovarian Cancer</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRD	Ocena deficytu rekombinacji homologicznej (z ang. <i>Homologous Recombination Deficiency</i>) Chorzy z mutacjami genów rekombinacji homologicznej
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

HRR	Szlak naprawy rekombinacji homologicznej (z ang. <i>Homologous Recombination Repair</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HTH	Hormonoterapia
ICD-10/ ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>) rewizja 10/11
IDS	Cytoredukcja odroczone (z ang. <i>Interval Debulking Surgery</i>)
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany; standaryzowany współczynnik czasu protrombinowego umożliwiający porównywalność wyników niezależnie od użytych odczynników (z ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i>)
LHRH	Hormon aktywujący hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>)
LOH	Utrata heterozygotyczności genomu (z ang. <i>Genomic Loss Heterozygosity</i>)
MAIC	Skorygowane porównanie pośrednie (z ang. <i>Matching Adjusted Indirect Comparison</i>)
mc.	Masa ciała
MDS	Zespół mielodysplastyczny (z ang. <i>Myelodysplastic Syndrome</i>)
MLPA	Odmiana reakcji łańcuchowej polimerazy oparta na wielokrotnej ligacji (z ang. <i>Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification</i>)
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MSI	Niestabilność mikrosatelitarna (z ang. <i>Micro-satellite instability</i>)
MTC	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	Sekwencjonowanie następnej generacji (z ang. <i>Next generation sequencing</i>) technologia przeznaczona do kompleksowej diagnostyki molekularnej umożliwiającej jednoczesną detekcję wielu markerów molekularnych oraz wielu klas zmian genetycznych (zmiany punktowe, małe delecje/insercje, duże delecje, amplifikacja, fuzje genowe) w tym tzw. Sygnatur genomowych
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

NIR	Niraparyb; Zalecana w ChPL dawka początkowa: 200 mg 1× na dobę, natomiast u pacjentek o masie ciała ≥ 77 kg, z liczbą płytek krwi $\geq 150000/\mu\text{l}$, zalecana dawka początkowa: 300 mg, 1× na dobę
non-tBRCA LOHhigh	BRCA typu dzikiego/wysoka utrata heterozygotyczności, utrata heterozygotyczności $\geq 16\%$
non-tBRCA LO-Hunknown	BRCA typu dzikiego/utrata heterozygotyczności nieokreślona
non-tBRCA LOHlow	BRCA typu dzikiego/niska utrata heterozygotyczności, utrata heterozygotyczności $< 16\%$
OC	Rak jajnika (z ang. <i>Ovarian Cancer</i>) Olaparyb; Zalecana w ChPL dawka w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu raka jajnika: 300 mg 2× na dobę (całkowita dawka dobową 600 mg)
OLA	
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PARP	Enzym polimeraza poli (ADP-rybozy)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	Placebo
PC	Liczba płytek krwi (z ang. <i>Platelet Count</i>)
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i>)
PDS	Cytoredukcja pierwotna (z ang. <i>Primary Debulking Surgery</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PFS2	Przeżycie wolne od progresji choroby w leczeniu następnego rzutu (z ang. <i>Progression-Free Survival on the Subsequent Line of Treatment</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i>)
PPC	Pierwotny nowotwór złośliwy otrzewnej (z ang. <i>Primary Peritoneal Cancer</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>)
PRAC	Europejska komisja odpowiedzialna za ocenę ryzyka związanego z lekami dopuszczonymi do obrotu (z ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PRISMA	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (z ang. <i>Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses</i>)

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

PROs	Wyniki oceniane z perspektywy pacjenta (z ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
QoL	Jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
qPCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym (modyfikacja metody PCR, czyli tzw. ilościowy PCR)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RECIST	Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (z ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RFS	Czas wolny od nawrotu choroby u pacjentów wykazujących odpowiedź całkowitą (z ang. <i>Recurrence-Free Survival</i>)
RM	Rezonans magnetyczny
RNA	Kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Ribonucleic Acid</i>)
RTG	Badanie obrazowe radiologiczne
RTH	Radioterapia
RUCA	Rukaparyb; Zalecana w ChPL dawka produktu leczniczego Rubraca: 600 mg 2× na dobę doustnie (całkowita dawka dobową 1200 mg)
RWE	Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. <i>Real-World Evidence</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
tBRCA	Mutacja BRCA
TDT	Czas do zakończenia leczenia lub zgonu (z ang. <i>Time to Discontinuation of study Treatment or Death</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TFST	Czas do pierwszej następnej terapii nowotworowej (z ang. <i>Time to First Subsequent anticancer Therapy</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TMB	Ocena ładunku mutacyjnego guza (z ang. <i>Tumour Mutational Burden</i>)
TOX	Czas z objawami toksyczności (z ang. <i>Time with symptoms of toxicity</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
TSST	Czas do drugiej następnej terapii nowotworowej (z ang. <i>Time to Second Subsequent anticancer Therapy</i>)
TTD	Czas do ostatecznego pogorszenia (z ang. <i>time to definite deterioration</i>)

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

TTE	Czas do zdarzenia (z ang. <i>Time to Event</i>)
TTF	Czas do niepowodzenia leczenia (z ang. <i>Time To Treatment Failure</i>)
TTNT	Czas do następnego leczenia (z ang. <i>Time To Next Treatment</i>)
TWiST	Czas bez znaczących objawów toksyczności (z ang. <i>Time without significant symptoms of toxicity</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WZW B	Wirusowe zapalenie wątroby typu B
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Rubraca (rukaparyb) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stopień zaawansowania FIGO III i IV) i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego B.50.

Problem zdrowotny

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

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

w jamie brzusznej i/lub opłucznej oraz podwyższone stężenie markera CA125.

Zgodnie z danymi GLOBOCAN w 2022 r. na świecie odnotowano 324 603 przypadków raka jajnika (współczynnik standaryzowany wiekiem względem populacji świata 6,7). W Polsce, zgodnie z danymi raportowanymi przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) nowotwór złośliwy jajnika był szóstym najczęściej stwierdzanym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Zapadalność na ten nowotwór w 2021 r. wynosiła $17,6/10^5$, co stanowiło 4,2% wszystkich rozpoznanych nowotworów złośliwych u kobiet.

Ogółem nowotwór złośliwy jajnika cechuje się niekorzystnym rokowaniem. Długość życia chorych zależna jest m. in. od stopnia zaawansowania nowotworu, typu histopatologicznego, stopnia zróżnicowania komórek rakowych, radykalności przeprowadzonego leczenia operacyjnego oraz wrażliwości komórek na podane cytostatyki. W przypadku raka jajowodu we wczesnych stopniach zaawansowania wskaźniki przeżyć 5-letnich wynoszą przeciętnie 60-80%, a w stadium zaawansowanym 5 lat przeżywa jedynie ok. 20-30% pacjentek. Rokowanie w pierwotnym raku otrzewnej nie jest do końca poznane. Istotnym problemem pozostaje wysoki, wynoszący prawie 80%, odsetek nawrotów u kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika, które zareagowały na chemioterapię

W skali świata w 2022 r. odnotowano 206 956 zgonów z powodu raka jajnika (współczynnik standaryzowany wiekiem względem populacji świata 4,0). Również w Polsce śmiertelność związana z nowotworem złośliwym jajnika była wysoka – w 2021 r. był on czwartą najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych, a standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł $12,7/10^5$, co stanowiło 6,1% zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet.

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Prognoza GLOBOCAN na 2025 r. wskazuje, że w skali świata należy spodziewać się dalszego wzrostu zachorowalności na raka jajnika – o 6,9% do 347 038 przypadków oraz śmiertelności z nim związanej – o 7,9% do 223 237 zgonów.

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

Oceniana interwencja i dobór populacji docelowej

Rukaparyb jest inhibitorem enzymów z grupy polimeraz poli(ADP-rybozy) (PARP, z ang. *poly(ADP-ribose) polymerase*), w tym PARP-1, PARP-2 i PARP-3, które odgrywają rolę w naprawie DNA. Badania *in vitro* wykazały, że toksyczność wywołana przez rukaparyb wiąże się z hamowaniem aktywności enzymatycznej PARP i zablokowaniem kompleksów PARP-DNA, co skutkuje zwiększeniem uszkodzenia DNA, apoptozą i śmiercią komórki. Rukaparyb wykazał aktywność przeciwnowotworową *in vitro* i *in vivo*

w liniach komórek z mutacją BRCA na drodze mechanizmu znanego pod nazwą syntetycznej letalności, zgodnie z którym do śmierci komórki konieczna jest utrata dwóch szlaków naprawy DNA. Zwiększoną cytotoksyczność i aktywność przeciwnowotworową pod wpływem rukaparybu obserwowano w liniach komórek nowotworowych z niedoborami w zakresie genów *BRCA1/2* i innych genów naprawy DNA.

Zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego produkt leczniczy Rubraca przeznaczony jest do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stopień za-awansowania FIGO III i IV) i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (*ChPL Rubraca 2024*).

Wnioskowane kryteria refundacji dla rukaparybu obejmują jego zastosowanie w leczeniu nowo zdiagnozowanego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w monoterapii u pacjentek z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub z brakiem obecności mutacji w genach *BRCA1/2*, u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) lub z brakiem potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (HRP), po spełnieniu kryteriów kwalifikacji:

- histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III-IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (z ang. *high grade*, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej – spełnienie jednego z kryteriów:
 - FIGO III u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

patogenną w genach *BRCA1/2* bez względu na chorobę resztkową i/lub zabieg cytoredukcję LUB

- FIGO III u chorych po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym LUB
- FIGO III lub IV po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach *BRCA 1/2* albo bez mutacji LUB
- FIGO IV
- stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG;
- całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny;
- wiek powyżej 18 roku życia;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
- nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- wykluczenie ciąży.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Proponowane kryteria uszczegółwiają zapisy rejestracyjne dla rukaparybu w sposób podobny do innych inhibitorów PARP w

programie lekowych, i są identyczne jak dla niraparybu (który również może być stosowany w pełnej populacji, bez względu na markery genetyczne).

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Podstawą leczenia raka jajnika jest leczenie operacyjne połączone z chemioterapią. Leczenie chirurgiczne ma na celu jak największą redukcję lub całkowite usunięcie makroskopowych zmian nowotworowych, a także określenie stopnia zaawansowania raka jajnika. Zabieg cytoredukcyjny może być zastosowany przed chemioterapią (cytoredukcja pierwotna) lub w przypadku niektórych pacjentek po chemioterapii neoadjuwantowej (zabieg cytoredukcji odroczonej). Standardowym postępowaniem u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika jest chemioterapia adjuwantowa (pooperacyjna) oparta na związkach platyny oraz taksoidach.

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

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

w skojarzeniu z olaparybem oraz obserwację chorej (brak leczenia podtrzymującego).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że standardem postępowania u chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie CTH opartą na pochodnych platyny w ramach leczenia podtrzymującego są inhibitory PARP – rukaparyb, niraparyb, olaparyb oraz bewacyzumab lub prowadzenie wyłącznej obserwacji.

W warunkach polskich w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej refundowane są:

- w ramach programu lekowego:
 - olaparyb w monoterapii u pacjentek z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*;
 - niraparyb w monoterapii u pacjentek z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub z brakiem obecności mutacji w genach *BRCA1/2*, u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) lub z brakiem potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (HRP);
 - olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem u pacjentek z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) (MZ 17/06/2024);
- w ramach katalogu chemioterapii bewacyzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem (przy czym, ponieważ warunkiem

zastosowania leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP jest odpowiedź na chemioterapię opartą na platynach, pacjenci leczeni bewacyzumabem w monoterapii nie będą stanowić populacji docelowej).

Zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego produkt leczniczy Rubraca do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stopień zaawansowania FIGO III i IV) i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (*ChPL Rubraca 2024*). Wnioskowany program lekowy zakłada objęcie refundacją leku Rubraca w populacji tożsamej dla populacji refundacyjnej **niraparybu**, tj. u chorych na raka jajnika w stopniu zaawansowania FIGO III lub IV, niezależnie od statusu mutacji genu *BRCA1/2* lub niedoboru homologicznej rekombinacji, uzyskujących całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny. Ponieważ wskazania refundacyjne obu leków są identyczne, rukaparyb będzie stosowany w populacji, która w obecnej sytuacji refundacyjnej otrzymuje niraparyb (jeżeli lekarz będzie miał preferencje ze względu na wykryte markery genetyczne do zastosowania zamiast niraparybu, np. olaparybu z bewacyzumabem, dostępność rukaparybu będącego lekiem identycznym jak niraparyb nie zmieni tej decyzji). Należy uznać zatem niraparyb jako **komparator główny**.

Kolejny z refundowanych inhibitorów PARP tj. **olaparyb**, stosowany w monoterapii lub olaparyb stosowany w skojarzeniu z

bewacyzumabem objęty jest refundacją w nieco węższych populacjach, niż populacja refundacyjna monoterapii niraparybem. Do zastosowania monoterapii olaparybem konieczne jest zidentyfikowanie patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genach *BRCA1/2* (dziedzicznej lub somatycznej) – jest to dość nieliczna grupa pacjentów, dodatkowo jeżeli przy wykryciu tego markera genetycznego obecnie lekarz będzie miał preferencje do zastosowania olaparybu zamiast niraparybu, dostępność rukaparybu (interwencji o identycznej charakterystyce, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie jak NIR) nie wpłynie na te preferencje i nie spowoduje zmian udziałów olaparybu – lek ten można uznać zatem jako **komparator dodatkowy** (celem szerszej oceny).

Z kolei **olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem** może być zastosowany u chorych ze zidentyfikowaną patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją w genach *BRCA1/2* (dziedziczną lub somatyczną) lub ze zidentyfikowanymi zaburzeniami rekombinacji homologicznej u chorych z histologicznym rozpoznaniem zaawansowanego, z dodatkowym warunkiem, że pacjent otrzymał chemioterapię opartą na platinach także z bewacyzumabem. W przypadku preferencji lekarza do leczenia OLA+BEV (np. wynikających z przekonania o wyższej skuteczności leczenia skojarzonego albo dedykowanej rejestracji tych leków w tej populacji) zastosowanie niraparybu będzie dotyczyło tylko pacjentek z np. obecnością przeciwwskazań lub nieodpowiednim stanem klinicznym do leczenia skojarzonego. Rozpoczęcie refundacji rukaparybu nie wpłynie na te preferencje i nie spowoduje zmian udziałów OLA+BEV lub BEV – leczenie to można uznać zatem jako **komparator dodatkowy**.

Ponadto, w ocenie należy uwzględnić jako **komparator dodatkowy** po wystąpieniu odpowiedzi

na chemioterapię I linii **uważną obserwację w kierunku progresji z najlepszą opieką medyczną (BSC) +/- placebo**, w celu szerszej oceny klinicznej i umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego.

Leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem finansowane w katalogu chemioterapii może być prowadzone u pacjentów z nowo rozpoznanym zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej w stopniu zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po resekcji powyżej 1 cm, u których niestosowano wcześniejszego leczenia systemowego z wyjątkiem chemioterapii przedoperacyjnej, a stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO (MZ 17/06/2024). Należy zauważyć, że do 1 maja 2022 r. leczenie bewacyzumabem pacjentów ze wspomnianych powyżej populacji prowadzone było na zasadach określonych programem lekowym, jednak zarówno w przypadku leczenia prowadzonego w programie lekowym jak i w ramach leczenia na zasadach określonych wg katalogu chemioterapii terapia bewacyzumabem jest kontynuowana do wyczerpania 18 cykli albo do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie leczenia, co wskazuje, że pacjentki otrzymują leczenie bewacyzumabem w ramach leczenia podtrzymującego prowadzonego do progresji choroby. Kontynuacja bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym nie wymaga potwierdzenia odpowiedzi na I linię chemioterapii, przez co w praktyce klinicznej lek ten nie byłby terapią alternatywną dla rukaparybu, gdzie wymaga się potwierdzenia odpowiedzi całkowitej lub częściowej na I linię chemioterapii. Przy dostępności dowodów wysokiej jakości o wyższości PARPi nad **bewacyzumabem w monoterapii** w leczeniu podtrzymującym, zastosowanie tego inhibitora angiogenezy będzie dotyczyło tylko

pacjentek z przeciwwskazaniami do PARPi lub właśnie brakiem potwierdzonej odpowiedzi całkowitej lub częściowej na chemioterapię, w rzeczywistości zatem rukaparyb nie będzie zastępowała bewacyzumabu i jest to jedynie **komparator dodatkowy** w analizie klinicznej.

Z uwagi na powyższe **monoterapia niraparybem stanowi właściwy komparator dla rukaparybu w całej rozpatrywanej populacji i powinna być rozpatrywana jako komparator główny. Jako komparatory dodatkowe (celem pełniejszej oceny) można potraktować także olaparyb, stosowany w monoterapii w podgrupie chorych z mutacją genów *BRCA1/2*, olaparyb stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem w podgrupie chorych z mutacją genów *BRCA1/2* lub niedoborem homologicznej rekombinacji HRD, bewacyzumab w populacji ogólnej lub obserwację w kierunku progresji z najlepszą opieką medyczną (BSC) +/- placebo.**

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o Ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie

mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

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

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III-IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (z ang. *high grade*, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;
 - z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub z brakiem obecności mutacji w genach *BRCA1/2*, u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) lub z brakiem potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (HRP) – RUCA, NIR, BEV lub z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* – OLA+BEV lub z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) – OLA;
 - stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG;
 - całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny;
 - wiek powyżej 18 roku życia.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** rukaparyb (RUCA) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym + najlepsza opieka medyczna (BSC)
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- niraparyb (NIR) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym + najlepsza opieka medyczna (BSC) [komparator główny]
- olaparyb (OLA) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym + najlepsza opieka medyczna (BSC) [komparator dodatkowy]
- olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumbem (OLA + BEV) w leczeniu podtrzymującym + najlepsza opieka medyczna (BSC) [komparator dodatkowy]
- najlepsza opieka medyczna (BSC) +/- placebo (PBO) [komparator dodatkowy]
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. Outcome):**
 - przeżycie całkowite (OS)
 - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
 - odpowiedź na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi (DoR)
 - czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST)
 - przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2)
 - czas wolny od chemioterapii (CFI)
 - czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TSST)
 - czas do zakończenia leczenia (TDT)
 - jakość życia
 - bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):**
 - rupakaryb: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub

uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo

- porównanie pośrednie – dla komparatorów badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo
- analizy pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC – opublikowane pełnotekstowo lub w postaci doniesień konferencyjnych

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

Analiza ekonomiczna

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

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku

Rubraca (rupakaryb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Rubraca w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika

refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Rubraca. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia dla wnioskowanych populacji. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

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

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

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

**ANALIZA
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Rubraca (rukaparyb) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stopień zaawansowania FIGO III i IV) i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego B.50.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Nowotwór złośliwy jajnika pochodzenia nabłonkowego (ICD-10: C56), nowotwór złośliwy jajowodu (ICD-10: C57), pierwotny nowotwór złośliwy otrzewnej (ICD-10: C48)

2.1.1 Definicje

Rak 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. 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 i traktowane są jako jedna jednostka chorobowa (Chen 2023). Znalazło to również odzwierciedlenie w klasyfikacji stanu zaawansowania według Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (FIGO, z fr. *Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique*), gdzie nowotwory te są ujęte wspólnie (Berek 2017). Zgodnie z powyższym w/w podtypy raka będą w niniejszym raporcie opisywane łącznie, jeśli nie zaznaczono inaczej.

Surowiczy rak jajnika (SC, z ang. *serous ovarian cancer*) to najczęściej rozpoznawany inwazyjny nowotwór jajnika wywodzący się z komórek nabłonka powierzchniowego, który w guzach dobrze zróżnicowanych zawiera komórki przypominające nabłonek jajowodów, a w guzach o niskim stopniu zróżnicowania

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

– komórki anaplastyczne z cechami znacznej atypii jądrowej. Ich utkanie histologiczne imituje komórki wyściełające jajowody (*Tavassoli 2003*). Najczęstszym i najbardziej śmiertelnym rakiem jajnika z uściowo-jajowodowym pochodzeniem jest rak surowiczy wysokiego stopnia złośliwości (HGSC, z ang. *high-grade serous carcinoma*). Rzadsze podtypy nabłonkowego pochodzenia o odrębnych cechach morfologicznych i molekularnych obejmują raka endometrioidalnego wysokiego stopnia złośliwości (EC, z ang. *endometrioid carcinoma*), raka surowiczego niskiego stopnia złośliwości (LGSC, z ang. *low-grade serous carcinoma*) i raka jasnokomórkowego (CCC, z ang. *clear-cell carcinoma*) (*ESGO-ESMO-ESP 2024*), które, w porównaniu do SOC, zwykle rozwijają się u kobiet w młodszym wieku (*Liu 2020*).

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

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

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 nowotwór złośliwy jajnika został opatrzony kodem ICD-10: C56, nowotwór złośliwy jajowodu ICD-10: C57, a pierwotny nowotwór złośliwy otrzewnej kodem ICD-10: C48 (*ICD-10 2019*), natomiast wg klasyfikacji ICD-11 roku są one oznaczone odpowiednio kodami 2C73, 2C74 i 2C51 (*ICD-11 2024*). W dalszej części analizy posługiwano się skrótowym określeniem „rak jajnika” lub „OC”, w znaczeniu obejmującym zbiorczo wymienione rozpoznania.

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (*ICD-10 2019*).

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

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

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

2.1.2 Klasyfikacja

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

Tabela 2. Rak jajnika, jajowodu, otrzewnej: aktualna klasyfikacja stopni zaawansowania według *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO, wersja 2014) (FIGO 2018, Berek 2021).

Stopień FIGO	Omówienie
I stopień: 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

Rubrica (rukoparyb)

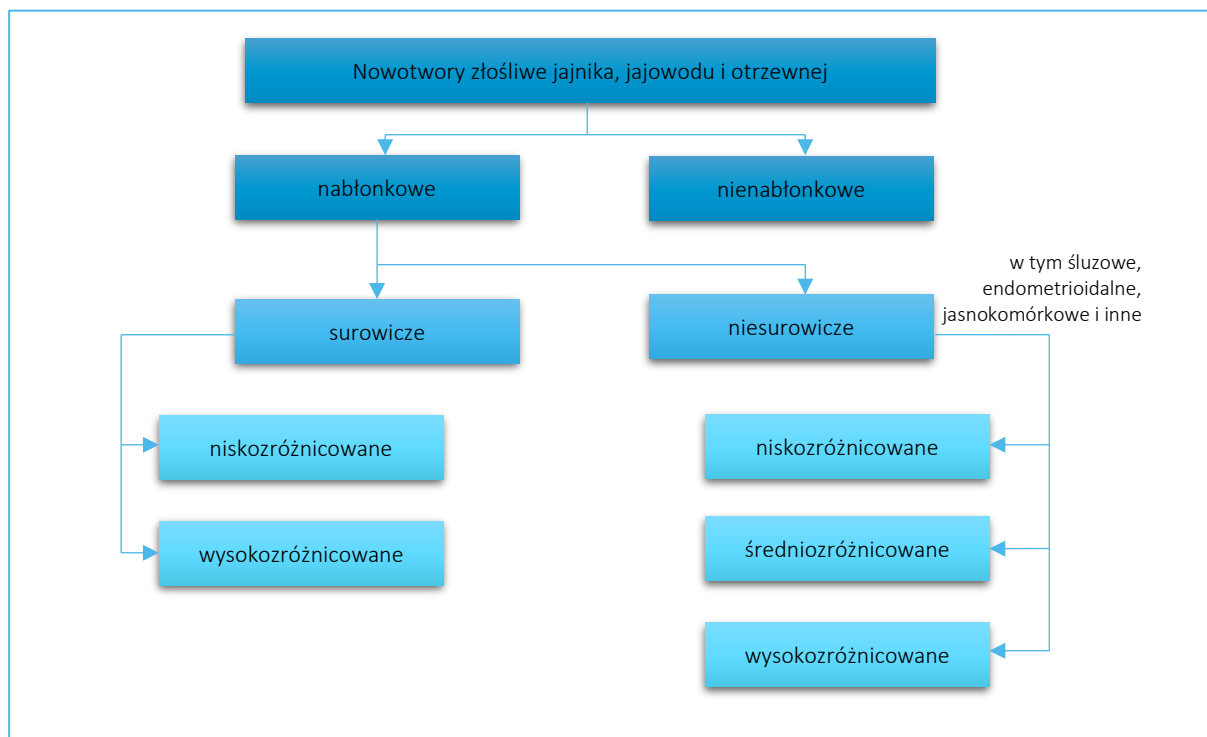
w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Stopień FIGO	Opis	Omówienie
I stopień: guz ograniczony do jajników lub jajowodów z zajęciem struktury miednicy mniejszej (poniżej płaszczyzny wchodu miednicy) lub pierwotny rak otrzewnej	IC	Guz ograniczony do 1 lub 2 jajników lub 2 jajowodów z:
	IC1	- śródoperacyjnym uszkodzeniem ciągłości torebki
	IC2	- naruszoną ciągłością torebki przed operacją lub
	IC3	- obecnością guza na powierzchni jajowodu lub jajnika, komórkami nowotworowymi w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnowej
II stopień: nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów z zajęciem struktury miednicy mniejszej (poniżej płaszczyzny wchodu miednicy) lub pierwotny rak otrzewnej	IIA	Zajęcie i/lub wszczepy na powierzchni macicy i/lub jajowodu/jajowodów
	IIIB	Zajęcie innych struktur miednicy mniejszej
III stopień: 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 (potwierdzony cytologicznie lub histologicznie)
	IIIA1(i)	- szerokość przerzutów w największym wymiarze ≤ 10 mm
	IIIA1(ii)	- szerokość przerzutów 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 miąższu)
	IIIC	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy > 2 cm w największym wymiarze z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich miąższu)
IV stopień: odległe przerzuty (wyłączając przerzuty do otrzewnej)	IVA	Wysięk w jamie opłucnowej z potwierdzonymi cytologicznie komórkami nowotworowymi
	IVB	Przerzuty do miąższu wątroby i śledziony oraz przerzuty do narządów poza jamą brzuszną (włączając w to węzły chłonne pachwinowe i węzły chłonne poza jamą brzuszną)

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

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



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

Tabela 3. Podstawowe cechy raka jajnika typu I i II (Torre 2018, Vang 2009).

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

[^] poza rakiem jasnokomórkowym.

Nowotwory I typu to guzy o wysokim stopniu zróżnicowania komórkowego, charakteryzujące się powolnym wzrostem i dobrym rokowaniem (rzadsze nawroty, ale mała wrażliwość na chemioterapię), diagnozowane często we wczesnych stadiach zaawansowania klinicznego. Pomimo dość niskiej wrażliwości na

Rubrica (rukaparyb)

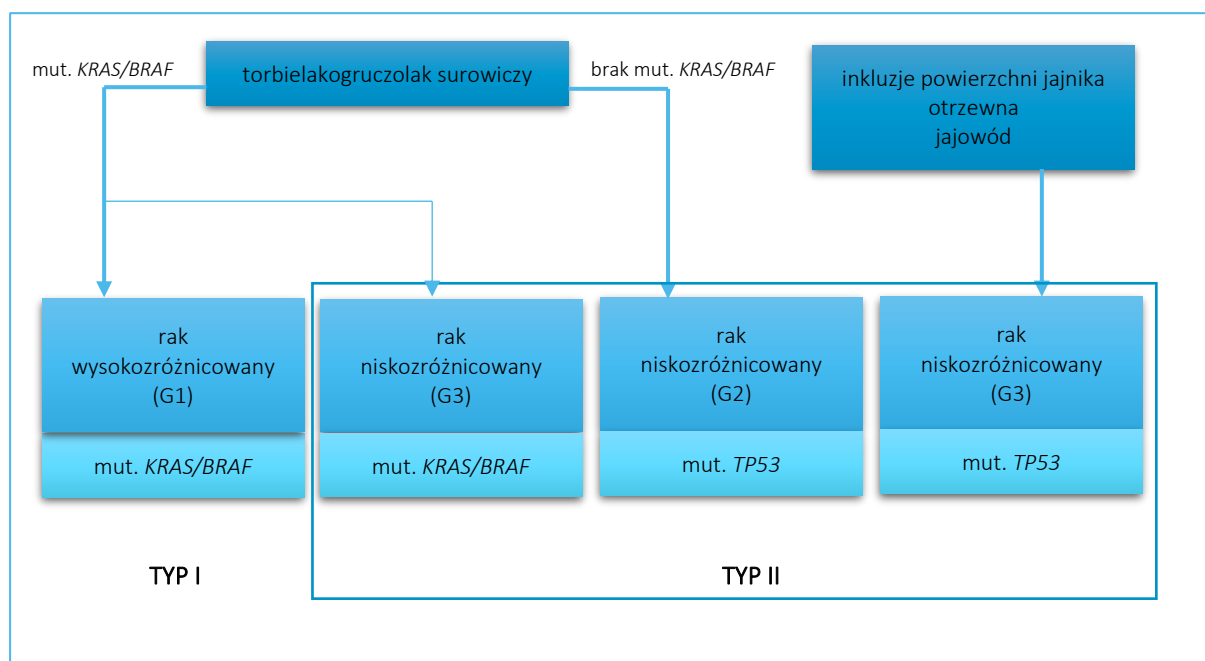
w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

standardowe chemioterapeutyki 5- i 10-letnie przeżycia pacjentek wynoszą odpowiednio 85% i 50% (Nowak-Markwitz 2012, Szarszewska 2017).

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

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

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



2.2 Etiologia i patofizjologia

Przyczyny rozwoju raka jajnika nie są dokładnie znane, co jest związane między innymi z dużą różnorodnością tej choroby (Berek 2017). Guzy nabłonkowe typu I mogą wynikać z ognisk endometriozy lub nowotworów granicznych (*borderline*). Natomiast rak jajowodu typu II rozwija się głównie w jego dystalnym odcinku, zazwyczaj przybierając postać nisko zróżnicowanego nowotworu surowiczego. Zgodnie

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

z teorią jajowodową dotyczącą powstawania raka jajnika, rak wewnątrznałonkowy jajowodu STIC (z ang. *serous tubal intraepithelial carcinoma*) jest uważany za prekursorowy stan nisko zróżnicowanego raka otrzewnej, jajnika i jajowodu. Najczęściej zaobserwowanym scenariuszem jest implantacja komórek STIC na powierzchni jajnika, chociaż zdarza się także, że wcześniej zaimplantowane prawidłowe komórki nabłonka jajowodu lub jajnika ulegają zezłośliwieniu. W rzadkich przypadkach guz typu II może rozwijać się z nowotworu wysokozróżnicowanego (Kujawa 2015).

Wśród najważniejszych czynników ryzyka rozwoju raka jajnika wymienia się: mutacje genów *BRCA1* i *BRCA2* (mutacje germinalne obecne w 13-15% przypadków nowotworów złośliwych jajnika; a somatyczne w kolejnych 7% przypadków) (Konstantinopoulos 2020, Berek 2021), bezdzietność, wiek (ryzyko wzrasta z wiekiem), wczesne rozpoczęcie miesiączkowania i późna menopauza, czynniki genetyczne inne niż mutacje genów *BRCA*, zespoły dziedzicznego raka jajnika i piersi oraz dziedzicznego raka jajnika, rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha), występowanie endometriozy, ekspozycję na azbest (Chen 2024). Jako czynniki zmniejszające ryzyko wystąpienia raka jajnika uznaje się stosowanie doustnej antykoncepcji hormonalnej, okluzję jajowodów, wycięcie macicy, karmienie piersią, obustronne wycięcie jajników i jajowodów oraz posiadanie potomstwa (Chen 2024).

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

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

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

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

2.3 Rozpoznanie

Objawy raka jajnika często są niecharakterystyczne. Wiele pacjentek doświadcza objawów dyspeptycznych przez długi okres (nawet ponad rok przed diagnozą), a tylko od 25% do 30% przypadków jest diagnozowanych we wczesnym stadium. Większość przypadków (70%) jest diagnozowana w późnym stadium zaawansowania (III i IV stopień), gdzie objawy mogą obejmować obecność guza w jajnikach, płynu w jamie brzusznej lub opłucnej oraz podwyższone stężenie antygenu CA125 we krwi. U niektórych pacjentek, mimo znacznego zaawansowania choroby, jajniki mogą być jedynie nieznacznie powiększone lub mieścić się w normie (*PTGO 2017*).

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

Tabela 4. Cechy uwzględnione w indeksie RMI (za: *PTGO 2017*).

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

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

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

Alternatywnie można zastosować także test ROMA lub IOTA ADNEX. W przypadku obliczenia indeksu RMI >200 lub gdy wartość testu ROMA/IOTA ADNEX wskazuje na przynależność do grupy wysokiego ryzyka, rekomendowane jest skierowanie chorej do jednostki specjalistycznej doświadczonej w leczeniu raka jajnika (PTGO 2017).

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

2.3.1 Ocena cech molekularnych

Eksperci z Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej w przypadku rozpoznania u chorej raka jajnika zalecają przeprowadzenie u niej konsultacji genetycznej oraz wykonanie badań w celu oceny występowania mutacji genów *BRCA1/2*. Schemat diagnostyczny nie jest ostatecznie określony, zalecane jest oznaczenie mutacji z guza pierwotnego, a następnie weryfikacja z próbki krwi lub śliny (PTGO 2017).

Według wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO) ocena występowania mutacji genów *BRCA1/2* powinna zostać zaproponowana wszystkim pacjentkom z rakiem jajnika, a pacjentkom z rakiem jasnokomórkowym, endometrioidalnym lub śluzowym należy zaoferować także badanie niedoboru mechanizmów naprawy niesparowanych zasad (dMMR, z ang. *mismatch repair deficiency*). Sekwencjonowanie DNA w kierunku mutacji dziedzicznych (germinalnych) *BRCA1/2* powinno zostać wykonane w czasie pierwotnej diagnozy nowotworu. W przypadku wyniku negatywnego należy przebadać DNA pozyskane z komórek guza w kierunku obecności mutacji somatycznych. Kolejność tych badań podyktowana jest mniejszą czułością badań mutacji somatycznych oraz istotnego znaczenia obecności mutacji dziedzicznych dla członków rodziny pacjentki. Według zaleceń panelu ekspertów do sekwencjonowania DNA w poszukiwaniu mutacji germinalnych należy użyć wielogenowego panelu obejmującego co najmniej geny *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* i *PALB2*. Autorzy wytycznych nie wydali rekomendacji dotyczącej rutynowego oznaczania u pacjentek deficytu rekombinacji homologicznej przy użyciu obecnie dostępnych paneli (Konstantinopoulos 2020).

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Eksperti amerykańskiego NCCN wskazują, że w przypadku raka pierwotnego zaleca się identyfikację zmian molekularnych, które mogą zoptymalizować wybór terapii, które wykazały korzyści w przypadku ich identyfikacji, w tym mutacji genów *BRCA1/2*, utraty heterozygotyczności (LOH, z ang. *loss of heterozygosity*) lub deficytu homologicznej rekombinacji (HRD) w przypadku braku mutacji w linii zarodkowej BRCA. W przypadku badań wykonywanych w nawrocie choroby zaleca się, aby analiza molekularna guza obejmowała, w miarę możliwości, testy pozwalające zidentyfikować potencjalne korzyści z terapii celowanych, dla których wykazano korzyści specyficzne dla guza lub guz-agnostyczne, w tym, między innymi, status HER2 (w badaniu IHC), *BRCA1/2*, status HRD, niestabilność mikrosatelitarna (MSI), naprawa niesparowanych (MMR), ładunek mutacyjny guza (TMB), *BRAF*, FR α (FOLR1), *RET* i *NTRK*, jeśli wcześniejsze testowanie nie obejmowało tych markerów. Bardziej wszechstronne testowanie może być szczególnie istotne w mniej powszechnych typach histologicznych z ograniczonymi zatwierdzonymi opcjami terapeutycznymi. Zaleca się, aby takie testy przeprowadzane były na najnowszej dostępnej tkance guza. Analizy molekularne mogą być przeprowadzane na krążącym DNA guza (ctDNA lub biopsja płynna), gdy analiza oparta na tkance nie jest klinicznie wykonalna (NCCN 3.2024).

2.3.2 Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

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

Tabela 5. Klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej według FIGO (FIGO 2018).

Stopień zaawansowania	Opis
Stopień I: nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów	
IA	Guz ograniczony do 1 jajnika lub jajowodu (nienaruszona ciągłość torebki guza), brak zmian na powierzchni jajnika lub jajowodu, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy 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

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Stopień zaawansowania	Opis
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 (wyłączając 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)

2.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Rokowanie w raku jajnika jest najgorsze spośród wszystkich nowotworów ginekologicznych, z najniższymi wskaźnikami przeżywalności, co wynika głównie z trudności w wczesnym wykrywaniu oraz niekorzystnej lokalizacji anatomicznej. Szacuje się, że około 40% pacjentek przeżywa 5 lat od momentu rozpoznania raka jajnika.

Rokowanie w raku jajnika zależy od obecności mutacji w genach *BRCA1* i/lub *BRCA2*, których stwierdzenie wydaje się być istotnym korzystnym czynnikiem prognostycznym. Wyniki badań wskazują na dłuższe wskaźniki przeżyć pacjentek z rakiem jajnika obarczonych tymi mutacjami w porównaniu do pacjentek z genami typu dzikiego (*BRCA 1/2-wt*). Może to być spowodowane wpływem mutacji na wzrost guza oraz lepszą odpowiedzią na stosowaną chemioterapię (Berek 2017).

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

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

- platynoniewrażliwość – progresja podczas leczenia pierwszej linii (5,3% chorych);
- platynooporność – nawrót do 6 miesięcy od leczenia pierwszej linii (17,2% chorych);
- częściowa platynowrażliwość – nawrót w okresie 6-12 miesięcy od leczenia pierwszej linii (22,7%);
- platynowrażliwość – nawrót po 12 miesiącach od leczenia pierwszej linii (33,5% chorych) (*PTGO 2017*).

Ponadto, prognoza zależy od klinicznego stadium choroby, typu histopatologicznego nowotworu i stopnia zróżnicowania komórek w chwili diagnozy. Porównanie pięcioletnich wskaźników przeżycia dla poszczególnych stadiów i poziomów zróżnicowania histologicznego zgodnie z raportem FIGO przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Odsetek przeżyć 5-letnich w poszczególnych stadiach zaawansowania i stopnia zróżnicowania (*AWA Lynparza 2023*).

Odsetek przeżyć 5-letnich							
Wg stopnia zaawansowania							
FIGO I		FIGO II		FIGO III		FIGO IV	
IA	89,6%	IIA	70,7%	IIIA	46,7%	IV	18,6%
IB	86,1%	IIB	65,5%	IIIB	41,5%		
IC	83,4%	IIC	71,4%	IIIC	32,5%		
Wg stopnia zróżnicowania (<i>grade</i>)							
G1	57,2%	G2	31,0%	G3	28,5%	GX	31,0%

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

Rokowanie w pierwotnym raku otrzewnej nie jest do końca poznane. Część badań wskazuje na przebieg choroby podobny do zaawansowanego raka jajnika, natomiast inni badacze opisują krótsze wskaźniki przeżycia pacjentek z rakiem otrzewnej. Nieliczne doniesienia wskazują na lepsze rokowanie surowiczego raka otrzewnej w porównaniu do raka jajnika. Przerzuty występują u kilku do 30% pacjentek,

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

najczęściej jest to płyn w jamach opłucnowych z obecnymi komórkami nowotworowymi. Rzadko dochodzi do zajęcia odległych węzłów chłonnych lub narządów mięsaszowych (*Miedzińska 2007*).

2.5 Obraz kliniczny

Pojawiające się w trakcie rozwoju raka jajnika objawy nie są charakterystyczne. U większości pacjentek występują niespecyficzne symptomy związane z układem pokarmowym, które mogą trwać ponad rok przed diagnozą. Wczesnym objawem choroby może być obecność guza w jajniku, ale także niedrożność jelit lub rzadziej zakrzepica żylna (*Chen 2023*).

W zaawansowanym stadium obserwuje się również obecność płynu w jamie otrzewnej lub opłucnej. W zaawansowanym stadium raka może pojawić się powiększenie obwodu brzucha, bóle brzucha, objawy ucisku na sąsiednie narządy oraz krwawienie z pochwy. W przypadku nowotworów nienabłonkowych mogą wystąpić także nieregularne miesiączkowanie. Niektóre pacjentki mogą również doświadczać trudności z oddawaniem moczu, wczesnego uczucia sytości lub trudności w jedzeniu, a u części chorych obserwuje się wydzielinę z pochwy, przejrzystą lub podbarwioną krwią. U niektórych pacjentek mogą pojawić się zespoły paranowotworowe (*Chen 2023*). W zaawansowanych stadiach choroby może wystąpić niedożywienie i wyniszczenie organizmu (kacheksja), spowodowane zarówno mechanicznym uciskiem guza na otoczenie, jak i efektami metabolicznymi jego wzrostu (*Gadducci 2001*).

Wpływ na dolegliwości odczuwane przez pacjentkę może mieć również pojawienie się nawrotu choroby. Pacjentki, u których doszło do nawrotu choroby, częściej zgłaszają objawy, w tym problemy z siłą mięśniową i kontrolą emocjonalną. Do objawów, które często występują niezależnie od nawrotu, należą zmęczenie, ogólnie zmniejszona kondycja oraz parestezje rąk i stóp. Poziom niepokoju odczuwanego przez pacjentkę ma duży wpływ na jej jakość życia (*Ploos van Amstel 2014*). Po terapii wczesnego raka jajnika niektóre pacjentki mogą doświadczać objawów sugerujących zespół stresu pourazowego, co nie jest typowe dla pacjentów leczonych z powodu zaawansowanej choroby (*Mirabeau-Beale 2009*).

Obraz kliniczny raka jajowodu jest podobny do raka jajnika. W początkowych stadiach choroby nie występują objawy, a w zaawansowanym stadium najczęstsze są nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych (u 50% pacjentek), obfite, wodniste upławy, które mogą towarzyszyć kolkowemu bólowi podbrzusza, spowodowany rozdęciem jajowodu (u 45-65% chorych). Inne objawy obejmują obecność guza w miednicy mniejszej, wodobrzusze oraz objawy przerzutów charakterystyczne dla różnych miejsc przerzutowania. Charakterystyczną cechą raka jajowodu jest tzw. triada Latzki, która występuje u około 15% chorych. Składa się ona z nadmiernego wydzielania surowiczej wydzieliny pochwy o barwie bursztynowej, guza

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

w miednicy oraz bólu kolkowego, który ustępuje podczas wydzielenia wodnistej treści z dróg rodnych. Objawy te wynikają z częściowego zablokowania jajowodu przez proces nowotworowy (*Cieminski 2013*).

Obraz kliniczny pierwotnego raka otrzewnej przypomina raka jajnika. Najczęściej występuje ból w jamie brzusznej, zaburzenia przewodu pokarmowego oraz utrata masy ciała. Częściej niż w przypadku raka jajnika stwierdza się rozlane napięcie jamy brzusznej bez wyraźnego guza w miednicy mniejszej oraz znaczne wodobrzusze (> 1000 ml) klinicznie istotne (*Miedzińska 2007*).

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

2.6 Epidemiologia

W wyniku przeglądu literatury nie odnaleziono wskaźników epidemiologicznych bezpośrednio odnoszących się do wnioskowanej populacji refundacyjnej dla leku Rubraca.

Rak jajnika, rak jajowodu oraz pierwotny rak otrzewnej

Świat i Europa

Zgodnie z danymi GLOBOCAN w 2022 r. rak jajnika plasował się na 18 miejscu pod względem liczby zachorowań na nowotwory złośliwe wśród obu płci w skali świata i na 14 miejscu pod względem liczby zgonów na nowotwory złośliwe wśród obu płci w skali świata (*GLOBOCAN 2022a*).

W 2022 r. na świecie odnotowano 324 603 przypadków raka jajnika (współczynnik standaryzowany wiekiem względem populacji świata 6,7) oraz 206 956 zgonów z powodu tego nowotworu (współczynnik standaryzowany wiekiem względem populacji świata 4,0). Prognoza na 2025 r. wskazuje, że należy spodziewać się dalszego wzrostu zachorowalności na raka jajnika – o 6,9% do 347 038 przypadków oraz śmiertelności z nim związanej – o 7,9% do 223 237 zgonów (*GLOBOCAN 2022a*, *GLOBOCAN 2022b*).

Tabela 7. Zachorowania i zgony spowodowane rakiem jajnika w populacji światowej w roku 2022, z prognozą na rok 2025 (*GLOBOCAN 2022b*).

Region	Liczba zachorowań w 2022 r.	Prognozowana liczba zachorowań w 2025 r.	Prognozowana zmiana liczby zachorowań w 2025 r.	Liczba zgonów w 2022 r.	Prognozowana liczba zgonów w 2025 r.	Prognozowana zmiana liczby zgonów w 2025 r.
Afryka	25 760	28 489	↑ 10,6%	18 024	19 972	↑ 10,8%
Azja	178 223	191 829	↑ 7,6%	109 547	119 755	↑ 9,3%
Europa	69 472	70 360	↑ 1,3%	46 232	47 126	↑ 1,9%
Ameryka Łacińska i Karaiby	24 072	25 340	↑ 5,3%	15 911	16 841	↑ 5,8%
Ameryka Północna	24 484	25 808	↑ 5,4%	15 554	16 550	↑ 6,4%
Oceania	2 592	2 809	↑ 8,4%	1 688	1 842	↑ 9,1%
Świat	324 603	347 038	↑ 6,9%	206 956	223 237	↑ 7,9%

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Polska

Zgodnie z danymi raportowanymi przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) nowotwór złośliwy jajnika był szóstym najczęściej stwierdzanym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Zapadalność na ten nowotwór w 2021 r. wynosiła $17,6/10^5$, co stanowiło 4,2% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych u kobiet. Dane dotyczące zachorowań na nowotwory złośliwe jajnika (ICD-10 C.56), nowotwory złośliwe innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (w tym jajnika, ICD-10: C.57) i nowotwory złośliwe przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (ICD-10: C.48) zebrano w tabeli poniżej. W 2021 roku zdiagnozowano odpowiednio 3 624, 189 i 112 przypadków dla poszczególnych rozpoznań (*Didkowska 2023*). Należy zaznaczyć, że rozpoznania te obejmują również nowotwory złośliwe inne niż te uwzględnione w niniejszym raporcie.

Tabela 8. Zachorowania na nowotwory złośliwe objęte rozpoznaniem ICD-10 C.56, C.57 i C.48 w 2021 roku w Polsce (*Didkowska 2023*).

Rozpoznanie	Liczba bezwzględna	Współczynnik surowy, n/100 000 kobiet	Współczynnik standaryzowany (<i>standardized rate</i> [ASW]), n/100 000 kobiet	Współczynnik standaryzowany (<i>standardized rate</i> [ESP2013]), n/100 000 kobiet	Odsetek łącznej liczby zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet
C.56 – Nowotwór złośliwy jajnika	3 624	18,5	10,5	17,6	4,2%
C. 57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	189	1,0	0,4	0,9	0,2%
C.48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej	112	0,6	0,4	0,6	0,1%

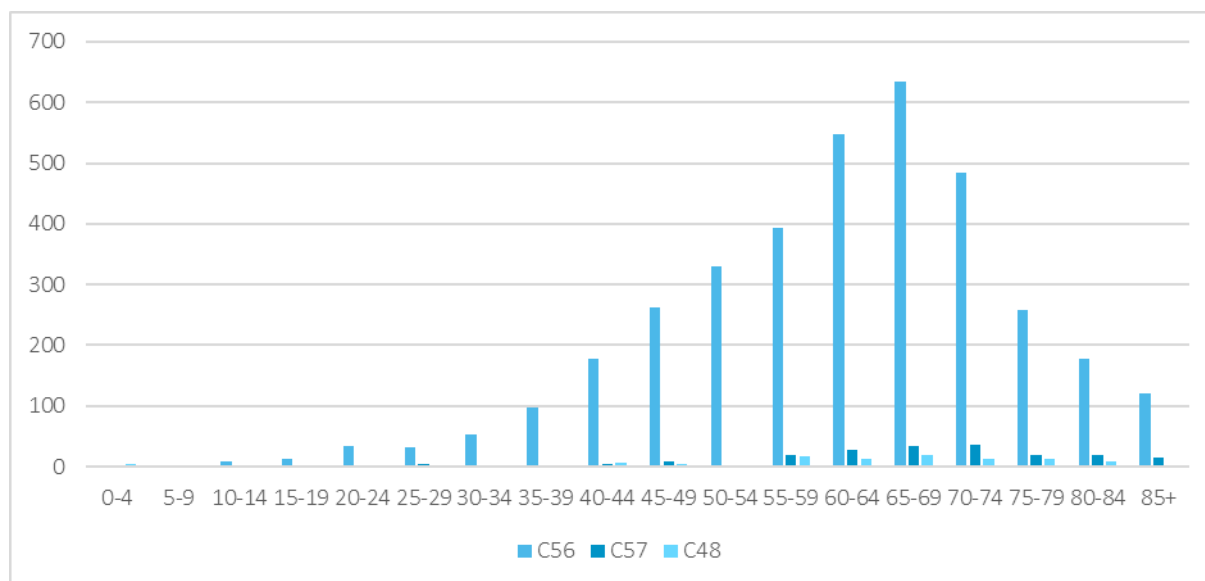
ASW – współczynnik standaryzowany względem wieku na populację światową, z ang. *world age-standardized*; **ESP2013** – współczynnik standaryzowany względem wieku na populację europejską.

Rak jajnika jest też jednym z najczęstszych nowotworów wśród kobiet w średnim wieku i wśród kobiet po 65 r.ż., gdzie stanowi odpowiednio 9% i 3% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe (*Didkowska 2023*). Na wykresie poniżej zaprezentowano dane dotyczące zachorowań na nowotwory złośliwe jajnika (ICD-10 C.56), nowotwory złośliwe innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (w tym jajnika, ICD-10: C.57) i nowotwory złośliwe przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (ICD-10: C.48) w 2021 r. w podziale na grupy wiekowe.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 3. Zachorowania na nowotwory złośliwe objęte rozpoznaniem ICD-10 C.56, C.57 i C.48 w 2021 roku w Polsce w podziale na grupy wiekowe (KRN 2024).



Nowotwór złośliwy jajnika był również czwartą najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych. Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł $12,7/10^5$, co stanowiło 6,1% zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet (Didkowska 2023). Dane dotyczące zgonów z powodu chorych objętych rozpoznaniem ICD-10 C.56, C.57 i C.48 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Zgony na nowotwory złośliwe objęte rozpoznaniem ICD-10 C.56, C.57 i C.48 w 2021 roku w Polsce (Didkowska 2023).

Rozpoznanie	Liczba bezwzględna	Współczynnik surowy, n/100 000 kobiet	Współczynnik standaryzowany (standardized rate [ASW]), n/100 000 kobiet	Współczynnik standaryzowany (standardized rate [ESP2013]), n/100 000 kobiet	Odsetek łącznej liczby zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet
C.56 – Nowotwór złośliwy jajnika	2 639	13,4	6,1	12,7	6,1%
C. 57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	235	1,2	0,5	1,1	0,5%
C.48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej	127	0,6	0,3	0,6	0,3%

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

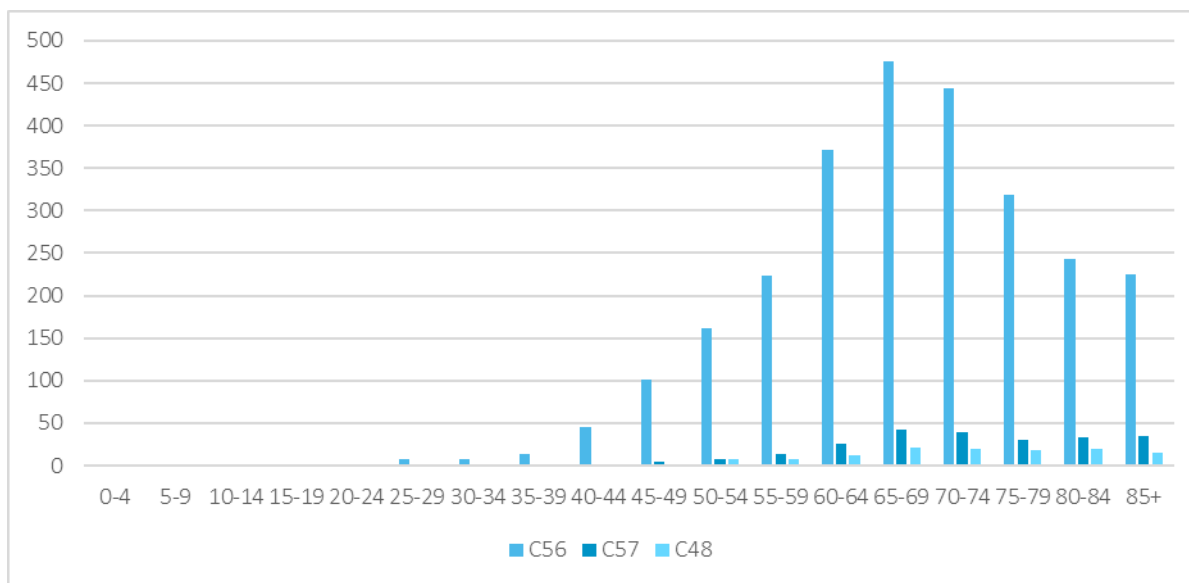
Wśród kobiet w średnim wieku i wśród kobiet po 65 r.ż. rak jajnika odpowiada za 3% i 5% wszystkich zgonów na nowotwory złośliwe (Didkowska 2023). Na wykresie poniżej zaprezentowano dane dotyczące zgonów z powodu nowotworu złośliwego jajnika (ICD-10 C.56), nowotworów złośliwych innych

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (w tym jajnika, ICD-10: C.57) i nowotworu złośliwego przestrzeni zastrzewnowej i otrzewnej (ICD-10: C.48) w 2021 r. w podziale na grupy wiekowe.

Wykres 4. Zgony na nowotwory złośliwe objęte rozpoznaniem ICD-10 C.56, C.57 i C.48 w 2021 roku w Polsce w podziale na grupy wiekowe (KRN 2024).



Według prognoz KRN (na podstawie danych za okres 2010-2021) ogólna zachorowalność na raka jajnika (ICD-10 C.56) w 2023 r. spadnie do 3 507 przypadków (współczynnik surowy 18,0; współczynnik ESP2013 16,7), natomiast liczba zgonów wzrośnie do 2 783 (współczynnik surowy 14,3; współczynnik ESP2013 12,9) (Didkowska 2024).

Status mutacji genów *BRCA1/2* oraz HRD/HRP

Dane dotyczące statusu mutacji genów *BRCA1/2* oraz HRD/HRP w populacji chorych aOC rozpoczynających leczenie podtrzymujące zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Status mutacji genów *BRCA1/2* oraz HRD/HRP w populacji chorych aOC rozpoczynających leczenie podtrzymujące.

Badanie	Liczebność populacji	BRCAm	BRCAwT	HRD	HRP
Chase 2023	426	19,5%	66,0%	7,0%	5,6%
Zhao 2023	199	20,1%	65,8%	33,2%	26,1%
Richardson 2023	128	25,8%	-	48,4%	-

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

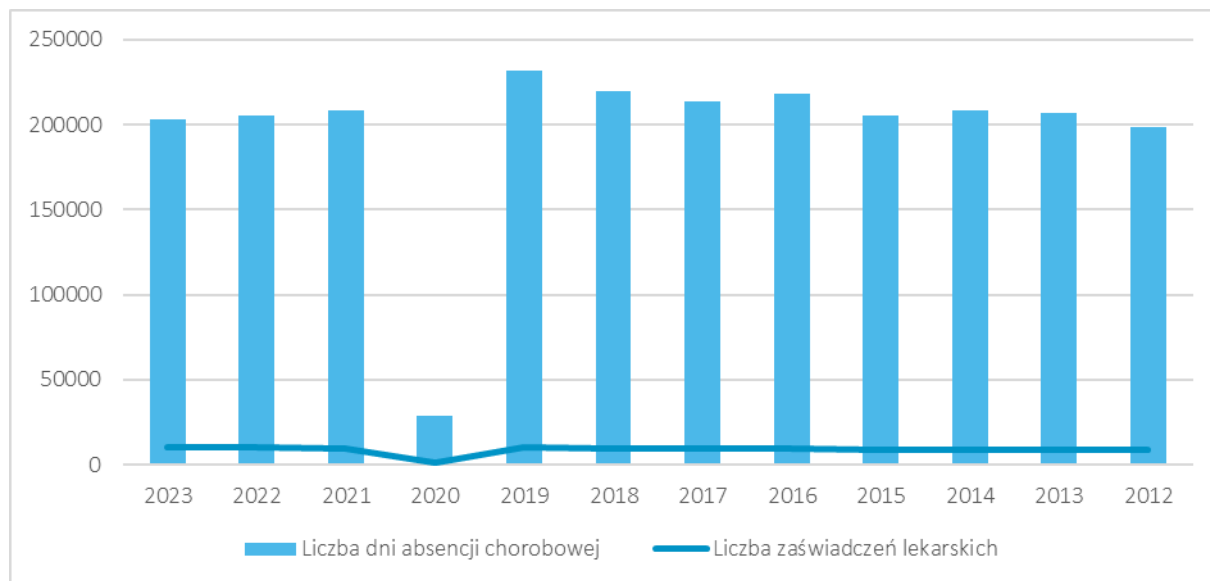
Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu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

Zgodnie z uzyskanymi danymi z powodu chorób objętych rozpoznaniem C.56, C.57 i C.48 w 2023 roku wydano 10 057 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 203438. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto zauważyć, że zarówno dla liczby zaświadczeń lekarskich, wydawanych w latach 2012-2023, jak i dla dni absencji chorobowej zauważalna jest wyraźna tendencja wzrostowa (ZUS 2024). Dane te podsumowano na wykresie poniżej (szczegółowe dane w podziale na poszczególne rozpoznania i wiek chorych umieszczono w Załączniku w rozdziale 10.1).

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 5. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C.56, C.57 i C.48* (ZUS 2024).



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

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2023 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C.56, C. 57 i C.48 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 519 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymały 203 osoby. Zanotowano, że w 2023 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednim rokiem. Zsumowane dane dla poszczególnych lat zostały przedstawione na wykresie poniżej (szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem C.56, C.57 i C.48 z podziałem względem płci umieszczono w Załączniku w rozdziale 10.1) (ZUS 2024).

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

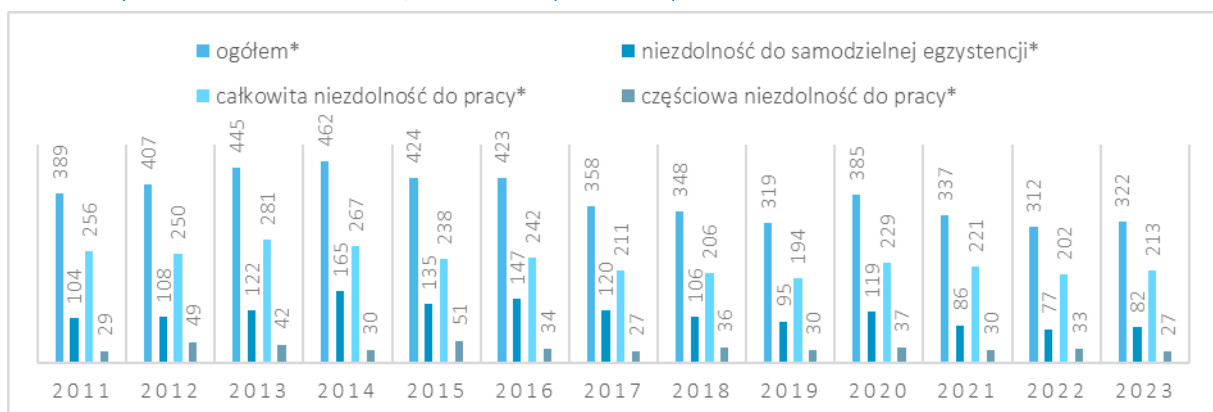
Wykres 6. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C.56, C.57, C.48 (ZUS 2024).



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

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2023 ogółem wydano 322 pierwszorazowe i 524 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest niższa w porównaniu do lat wcześniejszych. Dane podsumowano na wykresach poniżej (szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w Załączniku w rozdziale 10.1) (ZUS 2024).

Wykres 7. Orzeczenia pierwszorazowe dla celów rentownych spowodowane chorobami objętymi rozpoznaniem ICD-10: C.56, C.57 i C.48 (ZUS 2024).

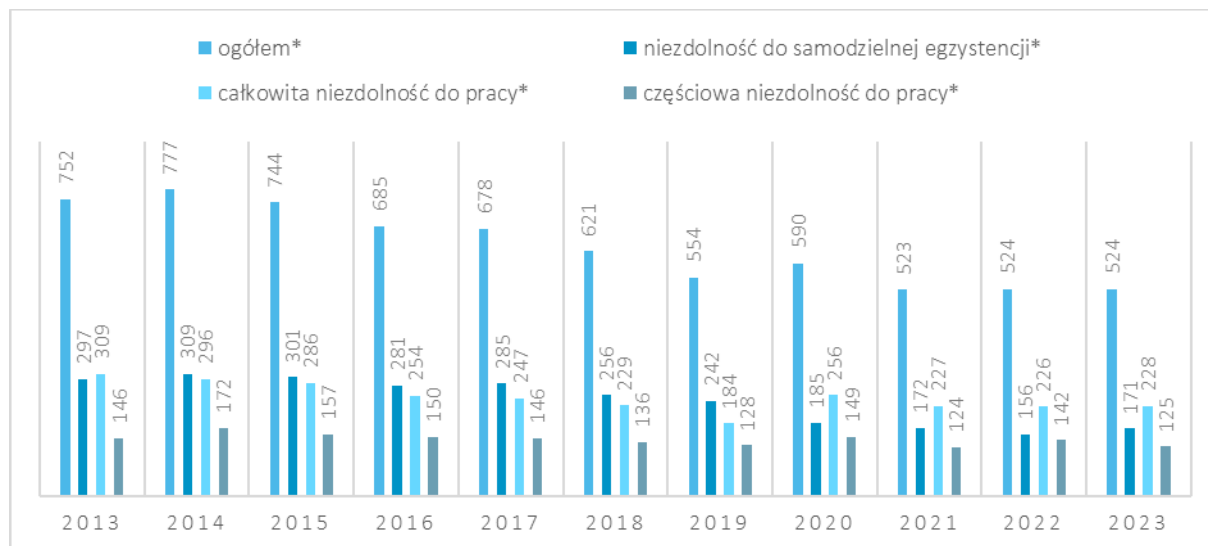


Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

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

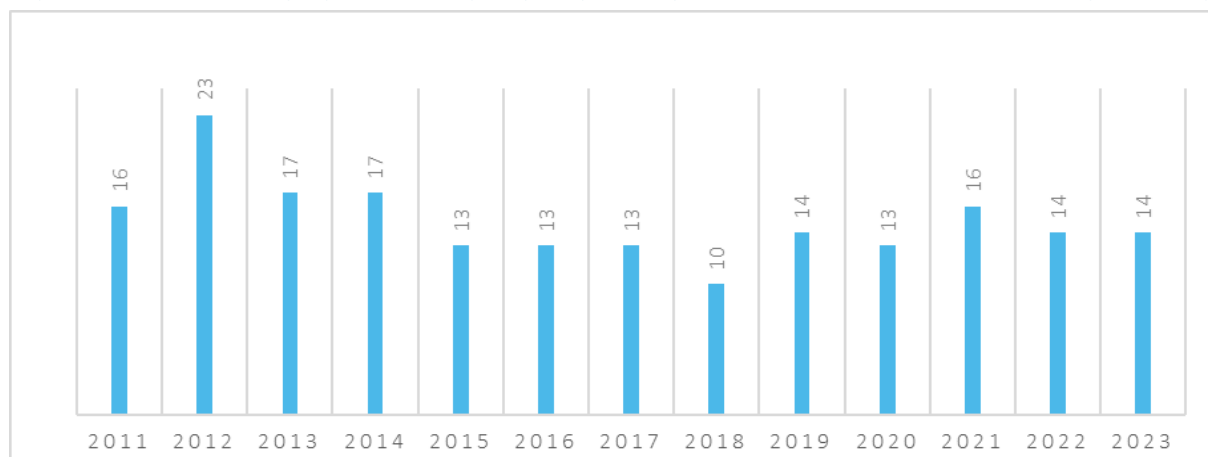
Wykres 8. Orzeczenia ponowne dla celów rentowych spowodowane chorobami objętymi rozpoznaniem ICD-10: C.56, C.57 i C.48 (ZUS 2024).



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

Chorzy z rozpoznaniem nowotworu złośliwego jajnika, nowotworu złośliwego innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych oraz nowotworu złośliwego przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania C.56, C.57 i C.48 przyznano 14 osobom, w tym 13 kobietom i jednemu mężczyźnie. Liczba orzeczeń nie zmieniła się w stosunku do roku 2022. Dane podsumowano na wykresie poniżej (szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w Załączniku w rozdziale 10.1) (ZUS 2024).

Wykres 9. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10: C.56, C.57 i C.48* (ZUS 2024).



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

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). Oszacowanie objęło koszty związane z leczeniem raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej w latach 2017-2022 w ramach programów lekowych B.50. Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48) oraz B.80. Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48). Program lekowy B.80 obejmował pacjentki z obecną mutacją genu *BRCA1/2*, po co najmniej 2 liniach chemioterapii, przy czym nowotwór u nich powinien być wrażliwy na zastosowaną chemioterapię z udziałem pochodnych platyny. Chore te otrzymują olaparyb w leczeniu podtrzymującym po wcześniejszej chemioterapii. Należy zauważyć, że koszty refundacji leków w ramach obu wyszczególnionych programów lekowych systematycznie wzrastały, co przynajmniej w części wynikało z większej liczby zakwalifikowanych pacjentek. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej.

Tabela 11. Koszty leczenia w ramach programów lekowych B.50. i B.80. rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów w latach 2017-2022 (NFZ 2024).

Program lekowy	Rok	Liczba pacjentek	Suma całkowita kwoty refundacji NFZ
B.50	2022	2 086	185 915 338,81 zł
	2021	1 691	88 725 760,56 zł
	2020	976	29 177 127,80 zł
	2019	945	29 134 997,22 zł
	2018	943	27 910 823,29 zł
	2017	912	27 979 942,36 zł
		Suma	
B.80	2021	426	23 818 698,96
	2020	498	62 026 731,67
	2019	423	43 090 348,52 zł
	2018	315	29 285 523,04 zł
	2017	216	8 796 396,28 zł
		Suma	

2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Rak jajnika w istotny sposób wpływa na jakość życia pacjentek, co jest spowodowane stosowanymi metodami leczenia, na które składają się zabieg chirurgiczny oraz intensywne kursy chemioterapii i które

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

niosą za sobą liczne skutki uboczne. Ponadto, pomimo wystąpienia odpowiedzi na leczenie, znaczna liczba pacjentek doświadcza nawrotów choroby. Choroba ta wiąże się również z wieloma objawami, które negatywnie wpływają na jakość życia pacjentek, takimi jak zmęczenie związane z nowotworem, wodobrzusze, ból czy neuropatia obwodowa (*Chase 2011*).

Rak jajnika istotnie ogranicza codzienną aktywność chorych, zarówno ze względu na ograniczenia fizyczne wynikające z choroby, jak i na ich stan emocjonalny, na przykład depresję, niepokój, agitację czy smutek. Pacjentki doświadczają ograniczeń w życiu zawodowym, w codziennych czynnościach oraz mają trudności z koncentracją uwagi, przy czym te z nawrotem choroby opisują większe ograniczenia aktywności (*Colombo 2017*). Problemem pozostają także objawy depresji i niepokoju, które dotyczą odpowiednio około 23% i 26% pacjentek podczas terapii oraz 13% i 27% po jej zakończeniu (*Watts 2015*). Po nawrocie choroby często zgłaszane są uciążliwe objawy, takie jak problemy z siłą mięśniową i kontrolą emocjonalną. Doświadczenie nawrotu negatywnie wpływa również na perspektywy na przyszłość (*Colombo 2017*), a wysoki poziom niepokoju ma istotny wpływ na jakość życia pacjentek (*Ploos van Amstel 2014*).

Chemioterapia stosowana po kolejnych nawrotach choroby charakteryzuje się dużą toksycznością. Objawy niepożądane takiej terapii obejmują nudności, wymioty, utratę apetytu, łysienie, wysypki, zmiany w jamie ustnej oraz uszkodzenia szpiku kostnego, prowadzące do zwiększonego ryzyka infekcji, krwawienia oraz przewlekłego zmęczenia. Leki stosowane w leczeniu mogą wywoływać również inne długotrwałe lub trwałe skutki uboczne, takie jak uszkodzenie nerek, nerwów, neuropatia, ototoksyczność czy krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego (*ACS 2020a*).

Kobiety z rakiem jajnika doświadczają trudności w funkcjonowaniu seksualnym i zaburzone postrzeganie własnego ciała, co przekłada się na niski poziom satysfakcji w związku, obniżoną jakość życia oraz częstsze występowanie depresji (*Fischer 2019*). Rak jajnika ma także istotny wpływ na płodność, z uwagi na trudności w zajściu w ciążę oraz obawy związane z przekazaniem mutacji genetycznej potomstwu (*Kozaka 2014*).

Niektórzy badacze opisują także wpływ raka jajnika na zaburzenia poznawcze związane z chorobą i leczeniem, choć wyniki badań w tym zakresie są niejednoznaczne (*Correa 2012*).

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

2.9 Leczenie raka jajnika

Leczenie chirurgiczne

W przypadku pierwotnego leczenia operacyjnego głównym jego celem, poza potwierdzeniem rozpoznania oraz określeniem stopnia zaawansowania raka jajnika, jest całkowita, lub ewentualnie optymalna **cytoredukcja nowotworu**. Zakres zabiegu operacyjnego zależy głównie od zaawansowania klinicznego. Leczenie cytoredukcyjne zaawansowanego raka jajnika obejmuje usunięcie macicy wraz z przydatkami i siecią oraz usunięcie narządów objętych chorobą nowotworową, w tym śledziony i otrzewnej pokrywającej przeponę lub miednicę. Dodatkowo leczenie chirurgiczne obejmuje usunięcie powiększonych węzłów chłonnych zaotrzewnowych. Należy przy tym unikać zabiegów okaleczających, jak całkowita resekcja jelita grubego, z uwagi na ograniczenia dotyczące późniejszego leczenia systemowego (PTGO 2017, Berek 2021).

W przypadku części pacjentek w stadium IIIc, u których niemożliwe jest uzyskanie optymalnej cytoredukcji, przeprowadza się zabieg **cytoredukcji odroczonej** (*interval debulking surgery*) po 3-4 kursach chemioterapii neoadjuwantowej (która jest po operacji kontynuowana) (PTGO 2017, Berek 2021).

Chemioterapia

Standardowym postępowaniem u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika jest chemioterapia adjuwantowa (pooperacyjna), składająca się z 6 cykli. Powszechnie stosuje się schematy zawierające **paklitaksel** oraz związki platyny (standardowo **karboplatynę**.) (PTGO 2017, Berek 2021).

Ocena wyników leczenia

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

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

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

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

- **odpowieź całkowitą (pełną)** (CR, z ang. *complete response*) – całkowite zniknięcie zmian. Zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych < 10 mm w osi krótkiej. Równoczesna normalizacja biochemiczna;
- **odpowieź częściową** (PR, z ang. *partial response*) – zmniejszenie wymiaru guza lub sumy największych wymiarów guzów o $\geq 30\%$;
- **stabilizację choroby** (SD, z ang. *stable disease*) - zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o <30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o <20%;
- **progresję choroby** (PD, z ang. *progressive disease*) - zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o minimum 5 mm) i/lub pojawienie się nowych zmian (*PTGO 2017*).

Postępowanie po leczeniu pierwszej linii

Według wytycznych zagranicznych w leczeniu podtrzymującym można zastosować bewacyzumab lub inhibitory PARP (w tym **olaparyb, niraparyb, rukaparyb**), w przypadku osiągnięcia odpowiedzi klinicznej (pełnej lub częściowej) na chemioterapię pierwszej linii w celu wydłużenia okresu bez progresji choroby (*NCCN 3.2024*) U pozostałych chorych możliwa jest wyłączna obserwacja. Szczegółowe informacje zawarto poniżej w rozdziałach dotyczących poszczególnych wytycznych.

2.9.1 Wytyczne kliniczne

W dniu 22.07.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia raka jajnika. Do analizy włączono dokumenty opublikowane w latach 2020-2024, w języku angielskim.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wytyczne opublikowane przez:

- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2024 r. (*NCCN 3.2024*);
- *European Society of Gynaecological Oncology* (ESGO), *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *European Society of Pathology* (ESP) z 2024 r. (*ESGO-ESMO-ESP 2024*);
- *European Society for Medical Oncology* z 2023 r. (*ESMO 2023*);
- *Spanish Society of Medical Oncology* z 2020 r. (*SEOM 2021*);

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- *American Society of Clinical Oncology* z 2020 r. i ich częściowa aktualizacja z 2022 r. (ASCO 2020, ASCO 2022).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że w przypadku pacjentek z OC (EOC, rakiem endometrioidalnym), pierwotnym rakiem otrzewnej oraz rakiem jajowodów w leczeniu podtrzymującym zastosowanie znajdują inhibitory PARP – rukaparyb, niraparyb, olaparyb oraz bewacyzumab. Należy wskazać, że odnalezione zalecenia różnią się sposobem wyróżniania podgrup chorych, wynikających z zastosowanego wcześniej leczenia, statusu mutacji genów *BRCA 1/2*, czy zaburzeń rekombinacji homologicznej/niestabilności genomowej.

Rukaparyb zalecany jest do stosowania u chorych, które uzyskały częściową (PR, z ang. *partial response*) lub całkowitą (CR, z ang. *complete response*) odpowiedź na leczenie chemioterapią (CTH) opartą na związkach platyny. Zgodnie z wytycznymi ASCO w ramach tej populacji leczenie rukaparybem należy rozpocząć u chorych niezależnie od statusu mutacji genów *BRCA 1/2* i niezależnie od statusu HRD (ASCO 2022). We wspólnych zaleceniach ESMO, ESGO i ESP wskazano, że rukaparyb jest zalecany w grupie chorych bez mutacji genów *BRCA* i z ujemnym wynikiem testu niestabilności genomowej i chorych bez mutacji genów *BRCA* i z nieznanym wynikiem testu niestabilności genomowej. Dodatkowo zalecono, by w leczeniu podtrzymującym pacjentek z obecnością mutacji genów *BRCA* lub dodatnim wynikiem testu niestabilności genomowej należy zastosować inhibitory PARP ± bewacyzumab (ESGO-ESMO-ESP 2024). Natomiast wytyczne NCCN wskazują, że leczenie może być rozpoczęte u pacjentek niezależnie od statusu mutacji genów *BRCA 1/2* pod warunkiem, że nie stosowano u nich leczenia bewacyzumabem oraz w przypadku chorych z mutacjami zarodkowymi lub somatycznymi genów *BRCA 1/2*, u których stosowano leczenie bewacyzumabem w ramach leczenia pierwotnego. W tej samej populacji eksperci NCCN zalecają olaparyb lub niraparyb. Dodatkowo w podgrupie pacjentek z mutacjami zarodkowymi lub somatycznymi genów *BRCA 1/2*, u których stosowano leczenie bewacyzumabem w ramach leczenia pierwotnego eksperci NCCN wskazują na możliwość zastosowania leczenia skojarzenia inhibitorów PARP, olaparybu lub niraparybu z bewacyzumabem. Skojarzenia te rekomenduje się również w leczeniu pacjentek, u których stosowano leczenie bewacyzumabem w ramach leczenia pierwotnego w przypadku HRD. Według ekspertów NCCN monoterapia bewacyzumabem zalecana jest w leczeniu pacjentek po zastosowaniu leczenia bewacyzumabem w ramach leczenia pierwotnego w przypadku HRP lub nieznanego ich statusu oraz w przypadku HRD (NCCN 3.2024).

Wytyczne ASCO wskazują, że dla pacjentek z zarodkowymi lub somatycznymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami w genach *BRCA1* lub *BRCA2* inne opcje terapeutyczne, poza

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

rukaparybem powinny obejmować olaparyb lub niraparyb, przy czym niraparyb może być stosowany niezależnie od statusu rekombinacji homologicznej (ASCO 2022). Skojarzenie olaparyb + bewacyzumab może być proponowane pacjentkom, które mają stadium III-IV hg lub raka endometrioidalnego jajnika i zarodkowe lub somatyczne patogenne lub prawdopodobnie patogenne mutacje w genach *BRCA1* lub *BRCA2* oraz/lub niestabilność genomową (ASCO 2020).

Eksperti europejskiego ESMO zalecają leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP ± bewacyzumab u pacjentek z mutacjami genów *BRCA1/2* lub *BRCA1/2-wt/HRD*-dodatnimi, bez dowodów na obecność choroby pod koniec CTH lub PR/CR na terapię CTH platyną i paklitakselem stosowaną w I linii leczenia. Monoterapia olaparybem lub niraparybem lub skojarzenie olaparyb + bewacyzumab rekomendowane są w terapii pacjentek z mutacją genów *BRCA1/2*. Ponadto skojarzenie olaparyb + bewacyzumab lub monoterapię niraparybem można zastosować w leczeniu chorych *BRCA1/2-wt/HRD*-dodatnich. Monoterapia niraparybem lub bewacyzumabem może być także zastosowana u chorych HRD-ujemnych (ESMO 2023). Z kolei w wydanych w 2024 r. wspólnych zaleceniach ESMO, ESGO i ESP wskazano, że w leczeniu podtrzymującym pacjentek z obecnością mutacji genów *BRCA* lub dodatnim wynikiem testu niestabilności genomowej należy zastosować inhibitory PARP ± bewacyzumab, a w grupie chorych bez mutacji genów *BRCA* i z ujemnym wynikiem testu niestabilności genomowej i chorych bez mutacji genów *BRCA* i z nieznanym wynikiem testu niestabilności genomowej bewacyzumab lub niraparyb (ESGO-ESMO-ESP 2024).

Hiszpańscy eksperci wskazują, że monoterapia niraparybem lub olaparybem lub skojarzenie olaparyb + bewacyzumab mogą być zastosowane u pacjentek z PR lub CR na CTH opartej na platynie w pierwszej linii leczenia. Monoterapia niraparybem lub skojarzenie olaparyb + bewacyzumab są również zalecane dla chorych HRD, a monoterapia niraparybem lub bewacyzumabem u chorych HRP (SEOM 2021).

Szczegółowe informacje zawarte w odnalezionych wytycznych zebrano w tabeli poniżej. W nawiasach kwadratowych zamieszczono stosowaną w dokumentach klasyfikację dowodów naukowych/rekomendacji, natomiast szczegóły dotyczące metodologii tych klasyfikacji, konfliktu interesów i źródeł finansowania publikacji zamieszczono w rozdziale 10.2 w załączniku.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 12. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
<p><i>National Comprehensive Cancer Network, 2024 r. (NCCN 3.2024)</i></p>	<p>Zalecenia dotyczące leczenia chorych na OC, pierwotnego raka otrzewnej oraz raka jajowodów</p> <p>W przypadku chorych na raka jajnika pochodzenia nabłonkowego /raka jajowodów/pierwotnego raka otrzewnej, w ramach leczenia podtrzymującego po zastosowaniu schematu chemioterapii opartym na pochodnej platyny, u których nie stosowano leczenia bewacyzumabem w ramach leczenia pierwotnego zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku chorych z nieznanym statusem mutacji genów <i>BRCA 1/2</i> lub brakiem mutacji (<i>BRCA 1/2-wt</i>): <ul style="list-style-type: none"> – jeśli uzyskano CR: obserwację [2A]; – jeśli uzyskano CR lub PR: niraparyb [2A] lub olaparyb [2A] lub rukaparyb [2A] lub terapię wskazywane dla choroby przetrwałej/nawracającej [2A]; – jeśli uzyskano SD: terapię wskazywane dla choroby przetrwałej/nawracającej [2A]; • w przypadku chorych z mutacjami zarodkowymi lub somatycznymi genów <i>BRCA 1/2</i>: <ul style="list-style-type: none"> – jeśli uzyskano SD: terapię wskazywane dla choroby przetrwałej/nawracającej [2A]; – jeśli uzyskano CR lub PR: niraparyb [1] lub olaparyb [1] lub rukaparyb [2A] lub terapię wskazywane dla choroby przetrwałej/nawracającej [2A] lub obserwację w wybranych przypadkach u pacjentek w stadium IIA z CR [2A];
	<p>W przypadku chorych na raka jajnika pochodzenia nabłonkowego /raka jajowodów/pierwotnego raka otrzewnej, w ramach leczenia podtrzymującego po zastosowaniu schematu chemioterapii opartym na pochodnej platyny, u których stosowano leczenie bewacyzumabem w ramach leczenia pierwotnego zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku chorych z nieznanym statusem mutacji genów <i>BRCA 1/2</i> lub <i>BRCA 1/2-wt</i>: <ul style="list-style-type: none"> – jeśli uzyskano CR lub PR: <ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku HRP lub nieznanego ich statusu: bewacyzumab [2A]; ▪ w przypadku HRD: bewacyzumab + olaparyb [1] lub bewacyzumab + niraparyb [2A, jeśli olaparyb jest nietolerowany] lub bewacyzumab [2A]; – jeśli uzyskano SD: terapię wskazywane dla choroby przetrwałej/nawracającej [2A]; • w przypadku chorych z mutacjami zarodkowymi lub somatycznymi genów <i>BRCA 1/2</i>: <ul style="list-style-type: none"> – jeśli uzyskano SD lub wystąpiła progresja choroby: terapię wskazywane dla choroby przetrwałej/nawracającej [2A]; – jeśli uzyskano CR lub PR: bewacyzumab + olaparyb [1] lub bewacyzumab + niraparyb [2A, jeśli olaparyb jest nietolerowany] lub niraparyb [2A] lub olaparyb [2A] lub rukaparyb [2A] lub terapię wskazywane dla choroby przetrwałej/nawracającej [2A]; <p>Objaśnienia: Niektóre pacjentki z nowozdiagnozowaną chorobą w stadium II-IV mogą odnosić korzyści z zastosowania leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP, jeśli osiągnęły CR lub PR po leczeniu pierwotnym operacyjnym i I linii chemioterapii związkami platyny. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP po leczeniu pierwotnym u pacjentów w stadium II i z LCOC.</p> <p>Pacjentki z nawrotem i mutacją genów <i>BRCA</i> mogą odnieść korzyści z zastosowania leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP po leczeniu nawrotu, jeśli po leczeniu choroby nawrotowej opartym na pochodnych platyny osiągnęły CR lub PR i nie odnotowano u nich progresji podczas terapii inhibitorami PARP. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP u pacjentek, które otrzymały w I linii leczenia bewacyzumab, po której nastąpił nawrót choroby.</p>
<p>Rubrica (rukaparyb)</p>	<p>w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny</p>

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
<p><i>European Society of Gynaecological Oncology, European Society for Medical Oncology, European Society of Pathology, 2024 r. (ESGO-ESMO-ESP 2024)</i></p>	<p>Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia nowozdiagnozowanego lub nawrotowego OC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecenia dotyczące wyboru pacjentek kwalifikujących się do leczenia bewacyzumabem oraz leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP lub skojarzeniem inhibitorów PARP z bewacyzumabem: • W procesie podejmowania decyzji dotyczących opcji leczenia podtrzymującego powinny być brane pod uwagę charakterystyka molekularna guza, czynniki osobnicze oraz związane z chorobą [II, B; konsensus: 100% (36) tak, 0% (0) nie, 0% (0) wstrzymuje się- 36 głosujących] • Zaleca się stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z CTH oraz jako terapii podtrzymującej niezależnie od jakiegokolwiek biomarkera [I, A; konsensus: 89% (33) tak, 8% (3) nie, 3% (1) wstrzymuje się- 37 głosujących]; • Bewacyzumab powinien być podawany w skojarzeniu z CTH platyna + paklitaksel oraz jako terapia podtrzymująca przez maksymalnie 15 miesięcy [I, A; konsensus: 97% (33) tak, 0% (0) nie, 3% (1) wstrzymuje się- 34 głosujących]; • Mięsakorak powinien być leczony jak rak jajnika wysokiego stopnia złośliwości [IV, A; konsensus: 100% (36) tak, 0% (0) nie, 0% (0) wstrzymuje się- 36 głosujących]; • Rak jajnika niskiego stopnia złośliwości powinien być leczony schematem chemioterapii z paklitakselem/karboplatiną ± bewacyzumab [II, A]. Chemioterapia, po której następuje terapia podtrzymująca za pomocą terapii hormonalnej, jest opcją w przypadku guzów w stadium III i IV [IV, B; konsensus: 85,4% (35) tak, 12,2% (5) nie, 2,4% (1) wstrzymuje się- 41 głosujących]; • Chore na raka jajnika wysokiego stopnia złośliwości/nowotwór endometrium wysokiego stopnia złośliwości oraz z obecnością mutacji genów <i>BRCA</i> lub dodatnim wynikiem testu niestabilności genomowej (potwierdzonym testem walidowanym) uzyskujące CR/ PR/brak dowodów na obecność choroby (NED) po CTH opartej na platynie ± bewacyzumab powinny otrzymać inhibitory PARP ± bewacyzumab [I, A; konsensus: 100% (37) tak, 0% (0) nie, 0% (0) wstrzymuje się- 37 głosujących]; • Chore na raka jajnika wysokiego stopnia złośliwości/nowotwór endometrium wysokiego stopnia złośliwości bez mutacji genów <i>BRCA</i> i z ujemnym wynikiem testu niestabilności genomowej (potwierdzonym testem walidowanym) mogą otrzymać CTH opartej na platynie ± bewacyzumab, a następnie mogą być poddane leczeniu podtrzymującemu bewacyzumabem lub leczeniu podtrzymującemu niraparybem lub rukaparybem, jeśli osiągnęły CR/PR/NED [I, B]. Brak terapii podtrzymującej może być opcją [I, C; konsensus: 97% (36) tak, 0% (0) nie, 3% (1) wstrzymuje się- 37 głosujących]; • Chore na raka jajnika wysokiego stopnia złośliwości/nowotwór endometrium wysokiego stopnia złośliwości bez mutacji genów <i>BRCA</i> i z nieznanym wynikiem testu niestabilności genomowej (GIS) mogą otrzymać CTH opartej na platynie + bewacyzumab, a następnie mogą być poddane terapii podtrzymującej bewacyzumabem lub terapii podtrzymującej niraparybem lub rukaparybem, jeśli osiągnęli CR/PR/NED [I, B; konsensus: 97% (35) tak, 0% (0) nie, 3% (1) wstrzymuje się- 36 głosujących]; • W przypadku stosowania jako terapia podtrzymująca u pacjentów w stanie CR/PR/NED po CTH opartej na platynie olaparyb (samodzielnie lub w skojarzeniu z bewacyzumabem) i rukaparyb są zalecane przez okres 2 lat, a niraparyb jest zalecany przez okres 3 lat [I, A; konsensus: 97% (34) tak, 0% (0) nie, 3% (1) wstrzymuje się- 35 głosujących];
<p><i>European Society for Medical Oncology, 2023 r. (ESMO 2023)</i></p>	<p>Zalecenia dotyczące leczenia nowozdiagnozowanego lub nawrotowego EOC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP ± bewacyzumab u pacjentek z mutacjami genów <i>BRCA1/2</i> lub <i>BRCA1/2-wt/HRD</i>-dodatnim, bez dowodów na obecność choroby pod koniec CTH lub PR/CR na terapię CTH platyną i paklitakselem stosowaną w I linii leczenia [I, A]; • Zaleca się dla pacjentek z mutacją genów <i>BRCA1/2</i>: olaparyb przez 2 lata [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4; ESCAT wynik: I-A], niraparyb przez 3 lata [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 3; ESCAT wynik: I-A] lub olaparyb + bewacyzumab przez 2 lata [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 3; ESCAT wynik: I-A].

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Organizacja, rok (źródło)	Rekomendowane postępowanie
	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się dla pacjentek <i>BRCA1/2-wt/HRD</i>-dodatnich: niraparyb przez 3 lata [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 3; ESCAT wynik: I-A] lub olaparyb + bewacyzumab przez 2 lata [ESMO-MCBS v1.1 wynik: 3; ESCAT wynik: I-A]; Leczenie podtrzymujące bewacyzumabem [I, A] lub niraparybem przez 3 lata [I, B; ESMO-MCBS v1.1 wynik: 3] może być zalecane dla guzów HRD-ujemnych, z PR/CR na terapię CTH platyną i paklitakselem stosowaną w I linii leczenia. Wybór leczenia powinien być oparty na cechach klinicznych i chorobowych pacjenta; Leczenie podtrzymujące terapią przeciwestrogenową po CTH platyną stosowaną w I linii leczenia może być rozważane u pacjentów z LGSC [IV, B];
<p><i>Spanish Society of Medical Oncology, 2020 r. (SEOM 2021)</i></p>	<p>Zalecenia dotyczące leczenia chorych na OC, pierwotnego raka otrzewnej oraz raka jajowodów</p> <ul style="list-style-type: none"> Olaparyb (± bewacyzumab) lub niraparyb stosowane u pacjentek z PR lub CR na CTH opartej na platynie w pierwszej linii leczenia są bardzo skuteczne przy występowaniu BRCAM i są silnie zalecane [I, A]; Zgodnie z wynikami badań <i>PAOLA-1</i> i <i>PRIMA</i>, niraparyb lub olaparyb + bewacyzumab są również bardzo zalecane dla pacjentów z nowotworami HRD [I, A]; W podgrupie HRP rozważana może być także terapia podtrzymująca niraparybem, chociaż bewacyzumab pozostaje rozsądną alternatywą [I, B].
<p><i>American Society of Clinical Oncology, 2020/2022 r. (ASCO 2020, ASCO 2022)</i></p>	<p>Zalecenia dotyczące zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu pacjentek w stadium III-IV EOC</p> <p>Rekomendacje wydane w 2020 r.:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjentki z nowo zdiagnozowanym stadium III-IV EOC, u których uzyskano PR lub CR na CTH opartą na platynie w I linii leczenia powinny otrzymać terapię podtrzymującą inhibitorami PARP z olaparybem (dla pacjentek z zarodkowymi lub somatycznymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi wariantami mutacji w genach <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>) lub niraparybem (wszystkie pacjentki) w raku wysokiego stopnia złośliwości (hg) lub rakiem endometrioidalnym jajnika. Terapia podtrzymująca inhibitorami PARP powinna składać się z olaparybu (300 mg doustnie co 12 godzin przez 2 lata) lub niraparybu (200-300 mg doustnie dziennie przez 3 lata). Wydłużenie czasu trwania terapii może być rozważone u wybranych chorych [typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna]; Dodanie olaparybu do terapii podtrzymującej bewacyzumabem może być proponowane pacjentkom, które mają stadium III-IV hg lub raka endometrioidalnego jajnika i zarodkowe lub somatyczne patogenne lub prawdopodobnie patogenne mutacje w genach <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> oraz/lub niestabilność genomową, ustaloną przy zastosowaniu Myriad myChoice CDx, i które miały PR lub CR na chemioterapię w połączeniu z bewacyzumabem [typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają szkody; Jakość dowodów: silna; siła zalecenia: silna]; Nie można zalecić włączenia inhibitora PARP weliparybu w terapię skojarzoną z CTH, a następnie terapię podtrzymującą weliparybem w tej chwili. Nie ma danych, które sugerowałyby, że ten sposób postępowania jest lepszy, równoważny lub mniej toksyczny niż terapia podtrzymująca ze zmianą [typ rekomendacji: oparta na dowodach; stosunek korzyści/szkód nieznan; jakość dowodów: pośrednia; siła zalecenia: silna]; <p>Aktualizacje rekomendacji wydane w 2022 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjentkom z nowo zdiagnozowanym stadium III-IV EOC, które uzyskały PR lub CR na CTH opartą na platynie stosowaną w I linii powinna być oferowana terapia podtrzymująca inhibitorami PARP w przypadku raka hg lub raka endometrioidalnego jajnika. Dla pacjentek z zarodkowymi lub somatycznymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami w genach <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> opcje terapeutyczne powinny obejmować olaparyb (300 mg doustnie co 12 godzin przez 2 lata), niraparyb (200-300 mg doustnie dziennie przez 3 lata) lub rukaparyb (600 mg dwa razy dziennie przez 2 lata). Wydłużenie czasu trwania terapii może być brane pod uwagę u wybranych chorych po omówieniu ryzyka. Dla osób z dodatnim wynikiem dla HRD, ustalonym za pomocą testów diagnostycznych towarzyszących zatwierdzonych przez FDA, opcjami leczenia są rukaparyb i niraparyb. Niraparyb lub rukaparyb mogą być proponowane pacjentkom bez mutacji <i>BRCA/HRD</i>-ujemnym [typ rekomendacji: oparta na dowodach, korzyści przewyższają szkody; jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna].

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

aOC – zaawansowany rak jajnika (z ang. *advanced ovarian cancer*); **BRCA** – gen podatności na raka piersi (z ang. *breast cancer susceptibility gene*); **BRCAm** – mutacja genu BRCA (z ang. *BRCA mutated*); **BRCAct** – niezmutowany gen BRCA (z ang. *BRCA wild type*); **CR** – odpowiedź całkowita (z ang. *complete response*); **CTH** – chemioterapia; **EOC** – nowotwór jajnika pochodzenia nabłonkowego (z ang. *epithelial ovarian cancer*); **hg** – wysoki stopień złośliwości (z ang. *high-grade*); **HRD** – zaburzenia rekombinacji homologicznej (z ang. *homologous recombination deficiency*); **HRP** – brak zaburzeń rekombinacji homologicznej (z ang. *homologous recombination proficiency*); **LCOC** – (z ang. *less common ovarian cancers*); **LGSC** – surowiczny rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania histologicznego (z ang. *low-grade serous carcinoma*); **OC** – rak jajnika (z ang. *ovarian cancer*); **PARP** – polimeraza poli(ADP-rybozy); **PR** – odpowiedź częściowa (z ang. *partial response*); **SD** – choroba stabilna (z ang. *stable disease*).

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

2.9.2 Finansowanie leczenia podtrzymującego OC

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48)” (załącznik B.50 do MZ 17/06/2024) finansowane z środków publicznych w Polsce są substancje czynne olaparyb (produkt leczniczy Lynparza), stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz niraparyb (produkt leczniczy Zejula) stosowany w monoterapii. W programie finansuje się tylko jedną linię leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej.

W leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej refundowane są:

- olaparyb w monoterapii u pacjentek z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*;
- niraparyb w monoterapii u pacjentek z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub z brakiem obecności mutacji w genach *BRCA1/2*, u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) lub z brakiem potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (HRP);
- olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem u pacjentek z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) (MZ 17/06/2024).

Leczenie podtrzymujące bewacyzumabem w skojarzeniu z olaparybem finansowane jest w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.82.a MZ 17/06/2024) w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej spełniających warunki:

- stopień zaawansowania FIGO IV lub III, niezależnie od choroby resztkowej, wyłącznie u chorych z mutacją w genach *BRCA1/2* lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD),
- niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z wyjątkiem chemioterapii przedoperacyjnej,
- stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO (MZ 17/06/2024).

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Leczenie bewacyzumabem trwa do wyczerpania 22 cykli albo do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie leczenia (MZ 17/06/2024).

Ponadto w ramach katalogu chemioterapii finansowane jest leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub w monoterapii u pacjentów z noworozpoznanym zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej w stopniu zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po resekcji powyżej 1cm, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia systemowego z wyjątkiem chemioterapii przedoperacyjnej, a stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO. Leczenie to trwa do wyczerpania 18 cykli albo do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie leczenia (MZ 17/06/2024).

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze założenia wspomnianego programu lekowego programu lekowego w zakresie leczenia podtrzymującego nowo zdiagnozowanego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, natomiast jego pełną treść zaprezentowano w załączniku 10.7

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 13. Najważniejsze założenia programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48)” (załącznik B.50 do MZ 17/06/2024) w zakresie leczenia podtrzymującego nowo zdiagnozowanego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej.

	Olaparyb w monoterapii	Niraparyb w monoterapii	Olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem
Kryteria kwalifikacji	<ul style="list-style-type: none"> histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (z ang. <i>high grade</i>, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej-- spełnienie jednego z kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> FIGO III u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach <i>BRCA1/2</i> bez względu na chorobę resztkową i/lub zabieg cytoredukcję LUB FIGO III lub IV po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach <i>BRCA1/2</i> LUB FIGO IV 	<ul style="list-style-type: none"> histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (z ang. <i>high grade</i>, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej-- spełnienie jednego z kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> FIGO III u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach <i>BRCA1/2</i> bez względu na chorobę resztkową i/lub zabieg cytoredukcję LUB FIGO III u chorych po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym LUB FIGO III lub IV po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach <i>BRCA 1/2</i> albo bez mutacji LUB FIGO IV 	<ul style="list-style-type: none"> histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (z ang. <i>high grade</i>, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej bez względu na chorobę resztkową i/lub zabieg cytoredukcji
	<ul style="list-style-type: none"> zidentyfikowana patogenna lub prawdopodobnie patogenna mutacja w genach <i>BRCA1/2</i> (dziedziczna lub somatyczna) 	–	<ul style="list-style-type: none"> zidentyfikowana patogenna lub prawdopodobnie patogenna mutacja w genach <i>BRCA1/2</i> (dziedziczna lub somatyczna) LUB zidentyfikowane zaburzenia rekombinacji homologicznej (z ang. <i>homologous recombination deficiency</i>, HRD)
	<ul style="list-style-type: none"> stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG 		
	<ul style="list-style-type: none"> całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny 		
	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 roku życia 		
	<ul style="list-style-type: none"> adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL 		

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

	Olaparyb w monoterapii	Niraparyb w monoterapii	Olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem wykluczenie ciąży 		
	<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek (olaparyb albo niraparyb) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą progresja choroby podstawowej w trakcie leczenia (wg RECIST 1.1) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności ogólnej: w przypadku leczenia nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej: do stopnia ≥ 2 według kryteriów ECOG wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku 		
	<ul style="list-style-type: none"> brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy 		
	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR wg RECIST 1.1) – 24 miesiące w przypadku uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (PR wg RECIST 1.1.) – pacjenci z częściową odpowiedzią po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia mogą kontynuować je powyżej 2 lat do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności 	<ul style="list-style-type: none"> 36 miesięcy do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności 	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR wg RECIST 1.1) – 24 miesiące w przypadku uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (PR wg RECIST 1.1.) – pacjenci z częściową odpowiedzią po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia mogą kontynuować je powyżej 2 lat do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

2.10 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

W terapii raka jajnika standardowymi metodami leczenia są zabiegi chirurgiczne oraz chemioterapia oparta na pochodnych platyny. Mimo że istnieje wysokie prawdopodobieństwo reakcji na takie leczenie, znaczna część pacjentek (niemalże 80%) doświadcza nawrotu choroby, a duża część z nich umiera. Dodatkowo, pacjentki, które wcześniej reagowały na chemioterapię z platyną, często otrzymują podobne leczenie dożylnie podczas nawrotu. Pomimo postępu w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, istnieje niezaspokojona potrzeba terapii, która mogłaby wydłużyć okres bez nawrotu choroby po pierwszej linii chemioterapii oraz poprawić wskaźniki przeżycia pacjentów (*Guarneri 2010, FIGO 2018*).

Terapia podtrzymująca po odpowiedzi na standardowe leczenie daje możliwość wydłużenia okresu wolnego od choroby. Przed zatwierdzeniem rukaparybu w terapii podtrzymującej po pierwszej linii leczenia stosowano trzy leki: rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne bewacyzumab oraz inhibitory PARP: olaparyb i niraparyb.

Objęcie refundacją leku Rubraca umożliwi poszerzenie dostępnych opcji leczenia chorych i prowadzenie leczenia podtrzymujące niezależnie od statusu mutacji *BRCA*, gdyż jak wykazano w badaniu rejestracyjnym *ATHENA-MONO* rukaparyb wydłużał przeżycie wolne od progresji niezależnie od cech molekularnych.

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego produkt leczniczy Rubraca do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stopień zaawansowania FIGO III i IV) i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (*ChPL Rubraca 2024*).

Wnioskowane kryteria refundacji dla rukaparybu obejmują jego zastosowanie w leczeniu nowo zdiagnozowanego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w monoterapii u pacjentek z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub z brakiem obecności mutacji w genach *BRCA1/2*, u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) lub z brakiem potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (HRP), po spełnieniu kryteriów kwalifikacji:

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III-IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (z ang. *high grade*, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej - spełnienie jednego z kryteriów:
 - FIGO III u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach *BRCA1/2* bez względu na chorobę resztkową i/lub zabieg cytoredukcji LUB
 - FIGO III u chorych po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym LUB
 - FIGO III lub IV po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach *BRCA 1/2* albo bez mutacji LUB
 - FIGO IV
- stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG;
- całkowita lub częściowa wg aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny;
- wiek 18 lat i powyżej;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
- nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- wykluczenie ciąży.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Proponowane kryteria uszczegółwiają zapisy rejestracyjne dla rukaparybu w sposób podobny do innych inhibitorów PARP w programie lekowym, i są identyczne jak dla niraparybu (który również może być stosowany w pełnej populacji, bez względu na markery genetyczne).

4 Liczebność populacji docelowej

W oszacowaniu liczebności pacjentek kwalifikujących się do zastosowania produktu Rubraca (rukaparyb) w ramach wnioskowanego programu lekowego, w przeprowadzonym na potrzeby analizy wpływu na budżet (*BIA Rubraca 2024*) posłużono się polskimi danymi Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczącymi zachorowalności na nowotwór złośliwy jajnika, nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej oraz nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych narządów płciowych, danymi bazy GLOBOCAN w celu skorygowania możliwego zaniżenia liczby rozpoznań w bazie KRN, danymi statystycznymi NFZ oraz publikowanymi badaniami epidemiologicznymi i klinicznymi odnalezionymi w ramach szybkiego przeglądu literatury.

Zgodnie z projektem wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” (projekt opisu programu przedstawiono w Załączniku w rozdziale 10.8), wśród głównych kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia rukaparybem w ramach programu należy wymienić:

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

Poszczególne etapy oszacowania liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do stosowania nira-parybu w latach 2025-2026 r., przedstawia Tabela 14.

Tabela 14. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla leku Rubraca (rukaparyb)[^].

Parametr	2025 r.	2026 r.
Prognozowana liczba chorych (KRN): C48+ C56+C57	4 239	4 262
Prognozowana liczba chorych (KRN + korekta GLOBOCAN): C48+ C56+C57	4 911	4 938
<i>udział nowotworów złośliwych pochodzenia nabłonkowego (FIGO Guidelines): 90,0%</i>		
Liczba chorych z nowotworem złośliwym pochodzenia nabłonkowego	4 420	4 444

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Parametr	2025 r.	2026 r.
<i>udział chorych z nowotworem o niskim stopniu zróżnicowania lub z typem endometrialnym (Peres 2019b): 73,3%</i>		
Liczba chorych z nowotworem o niskim stopniu zróżnicowania lub z typem endometrialnym	3 241	3 259
<i>udział chorych z pierwotnym rozpoznaniem w stadium III-IV (Peres 2019b): 69,0%</i>		
Liczba chorych z rozpoznaniem raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w stopniu zaawansowania klinicznego wg FIGO III lub IV	2 237	2 249
<i>udział chorych otrzymujących 1L CTH + Pt (z lub bez bewacyzumabu) (Marth 2022): 92,6%</i>		
Liczba chorych otrzymujących 1L CTH + Pt	2 071	2 082
<i>Odsetek chorych z odpowiedzią na 1L CTH-Pt (Przegląd literatury): 68,1%</i>		
Liczba chorych: 1L CTH + Pt	1 410	1 418
<i>Odsetek chorych z ECOG: 0-1 (Chase 2023, Marth 2022): 90,0%</i>		
Liczebność populacji docelowej	1 269	1 276

[^] Tabela przedstawia zaokrąglone odsetki oraz zaokrąglone wyniki obliczeń; szczegółowe (niezaokrąglone) wartości oraz obliczenia są zawarte w modelu.

Oszacowana w ramach analizy wpływu na budżet populacja docelowa dla produktu Rubraca wynosi około 1 200-1 300 pacjentek.

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

5 Opis ocenianej interwencji – Rubraca (rukaparyb)

Rukaparyb jest inhibitorem enzymów z grupy polimeraz poli(ADP-rybozy) (PARP, z ang. *poly(ADP-ribose) polymerase*), w tym PARP-1, PARP-2 i PARP-3, które odgrywają rolę w naprawie DNA. Badania *in vitro* wykazały, że toksyczność wywołana przez rukaparyb wiąże się z hamowaniem aktywności enzymatycznej PARP i zablokowaniem kompleksów PARP-DNA, co skutkuje zwiększeniem uszkodzenia DNA, apoptozą i śmiercią komórki. Rukaparyb wykazał aktywność przeciwnowotworową *in vitro* i *in vivo* w liniach komórek z mutacją BRCA na drodze mechanizmu znanego pod nazwą syntetycznej letalności, zgodnie z którym do śmierci komórki konieczna jest utrata dwóch szlaków naprawy DNA. Zwiększoną cytotoksyczność i aktywność przeciwnowotworową pod wpływem rukaparybu obserwowano w liniach komórek nowotworowych z niedoborami w zakresie genów *BRCA1/2* i innych genów naprawy DNA (*ChPL Rubraca 2024*).

15 listopada 2023 r. EMA rozszerzyła zakres wskazań rejestracyjnych dla leku Rubraca o możliwość stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stopień zaawansowania FIGO III i IV) i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Rubraca z dnia 3 kwietnia 2024 r. (*ChPL Rubraca 2024*).

Tabela 15. Opis ocenianej interwencji – Rubraca (rukaparyb).

Charakterystyka produktu leczniczego – Rubraca (rukaparyb)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	pharmaand GmbH Taborstrasse 1 1020 Wiedeń Austria
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1250/001 EU/1/17/1250/002 EU/1/17/1250/003
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 maja 2018 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 marca 2022 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	2 kwietnia 2024 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki przeciwnowotworowe
	Kod ATC	L01XK03
	Dostępne preparaty	Rubraca 200 mg, tabletki powlekane, podanie doustne, butelka (HDPE), 60 tabletek Rubraca 250 mg, tabletki powlekane, podanie doustne butelka (HDPE), 60 tabletek Rubraca 300 mg, tabletki powlekane, podanie doustne butelka (HDPE), 60 tabletek
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne Rukaparyb jest inhibitorem enzymów z grupy polimeraz poli(ADP-rybozy) (poly(ADP-ribose) polymerase, PARP), w tym PARP-1, PARP-2 i PARP-3, które odgrywają rolę w naprawie DNA. Badania <i>in vitro</i> wykazały, że toksyczność wywołana przez rukaparyb wiąże się z hamowaniem aktywności

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Rubraca (rukaparyb)

enzymatycznej PARP i zablokowaniem kompleksów PARP-DNA, co skutkuje zwiększeniem uszkodzenia DNA, apoptozą i śmiercią komórki. Rukaparyb wykazał aktywność przeciwnowotworową *in vitro* i *in vivo* w liniach komórek z mutacją BRCA na drodze mechanizmu znanego pod nazwą syntetycznej letalności, zgodnie z którym do śmierci komórki konieczna jest utrata dwóch szlaków naprawy DNA. Zwiększoną cytotoksyczność i aktywność przeciwnowotworową pod wpływem rukaparybu obserwowano w liniach komórek nowotworowych z niedoborami w zakresie genów *BRCA1/2* i innych genów naprawy DNA. Na mysich modelach nowotworów ludzkich (przeszczepy ksenogeniczne) z niedoborem i bez niedoboru w zakresie genów *BRCA* wykazano, że rukaparyb hamuje wzrost tych nowotworów.

Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie rukaparybu w osoczu, na podstawie pomiaru C_{max} i AUC, było w przybliżeniu proporcjonalne do dawki w przypadku ocenianych dawek (40 do 500 mg na dobę, 240 do 840 mg dwa razy na dobę). Stan stacjonarny osiągnęto po 1 tygodniu podawania produktu leczniczego. Po wielokrotnym podawaniu dwa razy na dobę, akumulacja na podstawie AUC wynosiła od 3,5 do 6,2-krotności.

Wchłanianie

U pacjentek z rakiem, które otrzymywały rukaparyb 600 mg dwa razy na dobę, średnia C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiła 1940 ng/ml, a AUC_{0-12h} wynosiło 16900 h·ng/ml, natomiast T_{max} 1,9 godziny. Średnia bezwzględna biodostępność doustna po podaniu doustnym pojedynczej dawki 12 do 120 mg rukaparybu wyniosła 36%. Do tej pory nie określono bezwzględnej biodostępności doustnej dla dawki 600 mg. U pacjentek z nowotworem, po spożyciu posiłku o dużej zawartości tłuszczu C_{max} wzrosło o 20%, AUC_{0-24h} wzrosło o 38%, a T_{max} opóźniło się o 2,5 godziny, w porównaniu ze stosowaniem na czczo. Wpływu posiłku na PK nie uznano za istotny klinicznie. Produkt leczniczy Rubraca można przyjmować podczas posiłków lub pomiędzy nimi.

Dystrybucja

Wiązanie rukaparybu z białkami w ludzkim osoczu w warunkach *in vitro* wynosi 70,2% w stężeniach terapeutycznych. Rukaparyb jest preferencyjnie dystrybuowany do krwinek czerwonych, przy czym stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi 1,83. U pacjentek z nowotworem, objętość dystrybucji rukaparybu w stanie stacjonarnym wynosiła od 113 l do 262 l po podaniu pojedynczej dawki dożylniej rukaparybu wynoszącej od 12 mg do 40 mg.

Metabolizm

W warunkach *in vitro* metabolizm rukaparybu zachodzi głównie przy udziale CYP2D6 i w mniejszym stopniu CYP1A2 oraz CYP3A4. W populacyjnej analizie PK nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic pod względem PK wśród pacjentek z różnymi fenotypami CYP2D6 (w tym słabe metabolizery, n=9; średnie metabolizery, n=71; normalne metabolizery, n=76; i ultra-szybkie metabolizery, n=4) lub pacjentem z różnymi fenotypami CYP1A2 (w tym normalne metabolizery, n=28; hiperinduktory, n=136). Wyniki powinny być odczytywane z przecznościami, biorąc pod uwagę ograniczone dane odnośnie niektórych podgrup fenotypowych.

Po podaniu doustnym dawki pojedynczej [14C]-rukaparybu pacjentkom z nowotworami litymi rukaparyb w postaci niezmienionej odpowiedzialny był za 64,0% radioaktywności stwierdzanej w osoczu. Głównymi szlakami metabolizmu rukaparybu były reakcje utleniania, N-demetylacji, N-metylacji, glukuronidacji i N-formylacji. Metabolitem występującym w największych ilościach był M324, będący produktem deaminacji oksydacyjnej rukaparybu, odpowiedzialny za 18,6% radioaktywności stwierdzanej w osoczu. W warunkach *in vitro* M324 wykazywał co najmniej 30-krotnie mniejszą siłę działania wobec PARP-1, PARP-2 i PARP-3 niż rukaparyb. Inne poboczne metabolity rukaparybu odpowiedzialne były za 13,8%

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Rubraca (rukaparyb)

radioaktywności stwierdzanej w osoczu. Rukaparyb odpowiedzialny był za 44,9% radioaktywności stwierdzanej w moczu i 94,9% radioaktywności stwierdzanej w kale, M324 odpowiednio za 50,0% i 5,1%.

Eliminacja Klirens wynosił od 13,9 do 18,4 l/godzinę po podaniu pojedynczej dawki dożylniej rukaparybu wynoszącej 12 mg do 40 mg. Po podaniu doustnym pacjentkom dawki pojedynczej [14C]-rukaparybu wynoszącej 600 mg całościowy średni odzysk radioaktywności wyniósł 89,3%, przy czym średni odzysk radioaktywności w kale wyniósł 71,9%, a w moczu 17,4% w ciągu 288 godzin od podania dawki znakowanego rukaparybu. Dziewięćdziesiąt procent odzysku radioaktywności w kale uzyskano w ciągu 168 godzin od podania dawki znakowanego rukaparybu. Średni okres półtrwania ($t_{1/2}$) rukaparybu wyniósł 25,9 godziny.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

W warunkach *in vitro* wykazano, że rukaparyb jest substratem glikoproteiny P i BCRP, ale nie jest substratem transporterów wychwyty nerkowego OAT1, OAT3 i OCT2, ani transporterów nerkowych OAPT1B1 i OATP1B3. Nie można wykluczyć wpływu inhibitorów glikoproteiny P i BCRP na PK rukaparybu.

W warunkach *in vitro* rukaparyb odwracalnie hamował CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A i w mniejszym stopniu CYP2C8, CYP2D6 i UGT1A1. Rukaparyb indukował CYP1A2 i zmniejszał ilość CYP2B6 i CYP3A4 w ludzkich hepatocytach w stężeniach istotnych klinicznie.

W warunkach *in vitro* rukaparyb jest silnym inhibitorem MATE1 i MATE2-K, umiarkowanym inhibitorem OCT1 i słabym inhibitorem OCT2. W stężeniach klinicznych rukaparyb nie hamował pompy eksportu soli kwasów żółciowych (bile salt export pump, BSEP), OATP1B1, OATP1B3, OAT1 ani OAT3. W warunkach ekspozycji klinicznej nie można całkowicie wykluczyć hamowania MRP4 przez rukaparyb. Nie zaobserwowano interakcji z MRP2 ani MRP3 w warunkach *in vitro* w stężeniach klinicznych rukaparybu, jednak zaobserwowano łagodną dwufazową aktywację i hamowanie MRP2 i zależne od stężenia hamowanie MRP3 w stężeniach wyższych niż obserwowane C_{max} rukaparybu w osoczu. Znaczenie kliniczne interakcji z MRP2 i MRP3 w jelicie nie jest znane. W warunkach *in vitro* rukaparyb jest inhibitorem BCRP i transporterów napływu glikoproteiny P. Nie zaobserwowano istotnego hamowania glikoproteiny P *in vivo* (punkt 4.5 ChPL).

Analiza populacyjna PK sugeruje, że równoległe stosowanie PPI raczej nie odnosi klinicznie znaczącego wpływu na PK rukaparybu. Ponieważ w przypadku PPI nie udokumentowano szczegółowo wielkości dawki ani czasu ich stosowania, nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków odnośnie wpływu jednoczesnego podawania rukaparybu i PPI.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów

Wiek, rasa i masa ciała

Na podstawie analizy PK w populacji nie stwierdzono klinicznie istotnych relacji pomiędzy przewidywaną ekspozycją w stanie stacjonarnym a wiekiem pacjentki, jej rasą i masą ciała. Pacjentki włączone do badania populacyjnego PK miały od 21 do 86 lat (58% < 65 lat, 31% 65-74 lat i 11% > 75 lat), 82% było rasy kaukaskiej, a ich masa ciała wynosiła od 41 do 171 kg (73% miało masę ciała > 60 kg).

Zaburzenia czynności wątroby

Analizę populacyjną PK przeprowadzono w celu dokonania oceny wpływu zaburzeń czynności wątroby na klirens rukaparybu u pacjentek przyjmujących rukaparyb w dawce 600 mg dwa razy na dobę. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic pomiędzy 34 pacjentkami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita \leq GGN i AspAT > GGN lub bilirubina całkowita > 1,0 do 1,5 razy powyżej GGN i dowolna aktywność AspAT) a 337 pacjentkami z prawidłową czynnością wątroby. W badaniu oceniającym farmakokinetykę rukaparybu u pacjentek z zaburzeniami

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Rubraca (rukaparyb)

<p>Wskaźanie</p>	<p>czynności wątroby, u pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby [N = 8, kryteria klasyfikacji zaburzeń czynności wątroby NCI-ODWG (<i>National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group</i>); bilirubina całkowita od > 1,5-do ≤ 3-krotności GGN]] zaobserwowano o 45% wyższą wartość AUC dla rukaparybu po podaniu pojedynczej dawki 600 mg niż u pacjentek z prawidłową czynnością wątroby (N = 8).Wartości C_{max} i T_{max} w obu grupach były podobne. Brak jest danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentek z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu ciężkim (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie przeprowadzono formalnych badań rukaparybu u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek. Analizę populacyjną PK przeprowadzono w celu dokonania oceny wpływu zaburzeń czynności nerek na klirens rukaparybu u pacjentek przyjmujących rukaparyb w dawce 600 mg dwa razy na dobę. U pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (N=149; CLcr pomiędzy 60 a 89 ml/min, na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta) i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (N=76; CLcr pomiędzy 30 a 59 ml/min) stwierdzono AUC w stanie stacjonarnym wyższe o odpowiednio 15% i 33% w porównaniu z pacjentkami z prawidłową czynnością nerek (N=147; CLcr większy niż lub równy 90 ml/min). Nieznana jest charakterystyka farmakokinetyczna rukaparybu u pacjentek z CLcr poniżej 30 ml/min lub pacjentek dializowanych (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Produkt leczniczy Rubraca jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stopień zaawansowania FIGO III i IV) i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny. • 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 i sposób podawania</p>	<p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Rubraca wynosi 600 mg dwa razy na dobę, co daje całkowitą dawkę dobową 1 200 mg.</p> <p>Pacjentki powinny rozpoczynać przyjmowanie produktu Rubraca nie później niż 8 tygodni od zakończenia chemioterapii opartej na pochodnych platyny.</p> <p>Czas trwania leczenia</p> <p>Leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu zaawansowanego nowotworu złośliwego jajnika: Pacjentki mogą kontynuować leczenie do wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnych działań toksycznych lub zakończenia dwuletniego okresu leczenia.</p> <p>Leczenie podtrzymujące platynowrażliwego nawrotowego nowotworu złośliwego jajnika: Pacjentki mogą kontynuować leczenie do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnych działań toksycznych.</p> <p>Jeżeli pacjentka zwymiotuje po przyjęciu produktu leczniczego Rubraca, nie powinna ponownie przyjmować dawki, tylko przyjmując kolejną zaplanowaną dawkę.</p> <p>Pominięte dawki</p>

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Rubraca (rukaparyb)

W przypadku pominięcia dawki pacjentka powinna wznowić przyjmowanie produktu leczniczego Rubraca od kolejnej zaplanowanej dawki.

Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych

Działania niepożądane można opanować poprzez przerwanie leczenia i (lub) redukcję dawki w przypadku działań o nasileniu umiarkowanym do silnego (tj. stopień 3. lub 4. wg CTCAE) takich jak neutropenia, niedokrwistość i małopłytkowość.

We wczesnej fazie leczenia występuje zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (aminotransferaza asparaginianowa [AspAT] i (lub) aminotransferaza alaninowa [AlAT]) i zazwyczaj ma ono charakter przemijający. Zwiększenie aktywności AspAT/AlAT stopnia 1. do 3. można opanować bez zmiany dawki rukaparybu lub za pomocą modyfikacji leczenia (przerwanie leczenia i (lub) redukcja dawki). Reakcje stopnia 4 wymagają modyfikacji leczenia (patrz tabela).

Inne niehematologiczne działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym do silnego, takie jak nudności i wymioty, można opanować poprzez przerwanie leczenia i (lub) redukcję dawki, jeżeli nie będą one odpowiednio kontrolowane za pomocą właściwego leczenia objawowego.

Tabela 1. Zalecane modyfikacje dawki:

Zmniejszenie dawki	Dawka
Dawka początkowa	600 mg dwa razy na dobę (dwie tabletki 300 mg dwa razy na dobę)
Pierwsze zmniejszenie dawki	500 mg dwa razy na dobę (dwie tabletki 250 mg dwa razy na dobę)
Drugie zmniejszenie dawki	400 mg dwa razy na dobę (dwie tabletki 200 mg dwa razy na dobę)
Trzecie zmniejszenie dawki	300 mg dwa razy na dobę (jedna tabletka 300 mg dwa razy na dobę)

Tabela 2: Postępowanie w przypadku podwyższenia aktywności AspAT/AlAT w trakcie stosowania niniejszego produktu leczniczego:

Stopień podwyższenia aktywności AspAT/AlAT	Postępowanie
Stopień 3. bez innych objawów niewydolności wątroby	Kontrolować parametry czynności wątroby co tydzień do zmniejszenia nasilenia do stopnia ≤ 2 . Kontynuować stosowanie rukaparybu, jeśli stężenie bilirubiny $< \text{GGN}$, a aktywność fosfatazy alkalicznej $< 3 \times \text{GGN}$. Przerwać stosowanie rukaparybu, jeśli w ciągu 2 tygodni nasilenie aktywności AspAT/AlAT nie obniży się do stopnia ≤ 2 ., a następnie wznowić jego podawanie w tej samej lub zmniejszonej dawce
Stopień 4.	Przerwać stosowanie rukaparybu, dopóki parametry czynności wątroby nie powrócą do stopnia ≤ 2 ., a następnie wznowić jego podawanie w zmniejszonej dawce i kontrolować parametry czynności wątroby co tydzień przez 3 tygodnie

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Rubraca (rukaparyb)

	<p>Szczególne populacje</p> <p>Pacjentki w podeszłym wieku</p> <p>Nie zaleca się dostosowania dawki początkowej u pacjentek w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkty 4.8 i 5.2 ChPL). Nie można wykluczyć zwiększonej wrażliwości niektórych pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) na zdarzenia niepożądane. Istnieją nieliczne dane kliniczne dotyczące pacjentek w wieku od 75 lat.</p> <p>Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby</p> <p>U pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej (patrz punkt 5.2 ChPL). Pacjentki z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy objąć ścisłą obserwacją pod kątem zaburzeń czynności wątroby i działań niepożądanych. Brak jest danych klinicznych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (tzn. ze stężeniem bilirubiny całkowitej > 3-krotność GGN), dlatego stosowanie produktu leczniczego Rubraca u tych pacjentek nie jest zalecane.</p> <p>Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek</p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CLcr poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 5.2 ChPL). Brak jest danych klinicznych uzyskanych u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dlatego rukaparyb nie jest zalecany do stosowania u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Rukaparyb może być stosowany u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek tylko, jeżeli potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Pacjentki z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy uważnie monitorować pod kątem czynności nerek i działań niepożądanych.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Rubraca u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Produkt leczniczy Rubraca jest przeznaczony do stosowania doustnego i można go przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Należy zachować około 12 godzin przerwy pomiędzy przyjmowaniem dawek. Patrz punkt 5.2 ChPL.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. • Karmienie piersią (patrz punkt 4.6 ChPL) <p>Toksyczność hematologiczna</p> <p>W trakcie leczenia rukaparybem można zaobserwować przypadki mielosupresji (niedokrwistość, neutropenię, małopłytkowość); zazwyczaj występują one po raz pierwszy po 8 do 10 tygodni leczenia rukaparybem. Działania te można opanować za pomocą rutynowego leczenia i (lub) dostosowania dawki w cięższych przypadkach. Zaleca się wykonanie morfologii krwi przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rubraca, a następnie co miesiąc; pacjentki nie powinny rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Rubraca do momentu ustąpienia hematologicznych działań toksycznych wywołanych wcześniejszą chemioterapią (stopień ≤ 1. wg CTCAE). Należy zastosować leczenie wspomagające i postępowanie zgodne z wytycznymi obowiązującymi w danej instytucji w celu leczenia niedokrwistości i neutropenii. Należy odstawić produkt leczniczy Rubraca lub zmniejszyć jego dawkę zgodnie z Tabelą 1 (patrz punkt 4.2 ChPL) oraz monitorować morfologię krwi raz w tygodniu do momentu poprawy wyników.</p>
Przeciwwskazania	
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Rubraca (rukaparyb)

Jeżeli po 4 tygodniach liczba krwinek nie zwiększy się do stopnia 1. wg CTCAE lub wyższego, pacjentkę należy skierować do hematologa w celu przeprowadzenia dalszych badań.

Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa

U pacjentek, które przyjmowały rukaparyb, zgłaszano przypadki zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML), w tym przypadki zakończone zgonem. Czas trwania leczenia rukaparybem u pacjentek, u których wystąpił MDS/AML, wynosił od < 2 miesięcy do około 6 lat.

W przypadku podejrzenia MDS/AML pacjentkę należy skierować do hematologa w celu przeprowadzenia dalszych badań, w tym analizy szpiku kostnego i pobrania krwi do badań cytogenetycznych. W przypadku potwierdzenia MDS/AML po przeprowadzeniu badań pod kątem toksyczności hematologicznej należy odstawić produkt leczniczy Rubraca.

Nadwrażliwość na światło

U pacjentek leczonych rukaparybem obserwowano nadwrażliwość na światło. Pacjentki powinny unikać bezpośredniego narażenia na światło słoneczne, ponieważ podczas leczenia rukaparybem mogą łatwiej ulegać oparzeniom; podczas przebywania na zewnątrz pacjentki powinny nosić kapelusz i odzież ochronną, a także używać środka ochrony przeciwsłonecznej i balsamu do ust o współczynniku ochrony przed słońcem (SPF) 50 lub większym.

Działanie toksyczne na przewód pokarmowy

W związku ze stosowaniem rukaparybu często zgłaszano działania toksyczne na przewód pokarmowy (nudności i wymioty), na ogół łagodne (stopnia 1. lub 2. wg CTCAE), które można opanować poprzez zmniejszenie dawki (patrz Tabela 1) lub odstawienie leczenia. W celu leczenia nudności lub wymiotów można zastosować środki przeciwwymiotne, takie jak antagoniści 5-HT₃, deksametazon, aprepitant i fosaprepitant; można także rozważyć zastosowanie ich profilaktycznie (tzn. zapobiegawczo) przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Rubraca. Ważne, aby w sposób proaktywny postępować w przypadku tych zdarzeń, aby nie dopuścić do bardziej nasilonych nudności lub wymiotów mogących powodować powikłania, jak odwodnienie i hospitalizacja.

Niedrożność jelit

U pacjentek z rakiem jajnika leczonych rukaparybem w badaniach klinicznych występowały przypadki niedrożności jelit; u 3,5% pacjentek leczonych rukaparybem wystąpiła poważna niedrożność jelit, zakończona zgonem u 1 pacjentki leczonej rukaparybem (w mniej niż 0,1% przypadków). Rolę w rozwoju niedrożności jelit u pacjentek z rakiem jajnika może odgrywać choroba przewlekła. W razie podejrzenia niedrożności jelit należy szybko przeprowadzić badanie diagnostyczne i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Toksyczne działanie na zarodek i płód

Produkt leczniczy Rubraca może uszkodzić płód w przypadku podawania go kobietom w ciąży, w związku z mechanizmem działania tego produktu i wnioskami z badań na zwierzętach. W badaniu nad rozrodznością zwierząt, podawanie rukaparybu ciężarnym samicom szczurów w okresie organogenezy spowodowało toksyczne działanie na zarodek i płód przy ekspozycji niższej niż w przypadku pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę dla człowieka w wysokości 600 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.3 ChPL).

Ciąża lub antykoncepcja

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Rubraca (rukaparyb)

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>Kobiety w ciąży należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia oraz przez 6 miesięcy po ostatniej dawce produktu leczniczego Rubraca (patrz punkt 4.6 ChPL). Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się przeprowadzenie testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p>Substancje pomocnicze</p> <p>Produkt ten zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkie, to znaczy, produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Rubraca powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p>
---	---

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Rubraca nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 17/06/2024).

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Rubraca nie podlegał ocenie przed Agencją Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Rubraca stosowanego w ramach leczenia podtrzymującego u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (FIGO III i IV) i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny stosowanej w ramach I linii leczenia przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania produktu leczniczego Rubraca w ocenianej populacji odnaleziono na stronie HAS, IQWiG i NICE. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Data ostatniego wyszukiwania: 22.07.2024 r.

Tabela 16. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Rubraca stosowanego w leczeniu podtrzymującym po I linii leczenia CTH opartą na związkach platyny.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	2024	pozytywna (draft rekomendacji)	Wnioskowane wskazanie: w ramach leczenia podtrzymującego chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania FIGO III i IV, u pacjentek które uzyskały odpowiedź częściową lub całkowitą na chemioterapię opartą na związkach platyny stosowaną w ramach I linii leczenia (<i>NICE 2024</i>).
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	2024	pozytywna	Wnioskowane wskazanie: w ramach leczenia podtrzymującego chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania FIGO III i IV, u pacjentek które uzyskały odpowiedź częściową lub całkowitą na chemioterapię opartą na związkach platyny stosowaną w ramach I linii leczenia (<i>HAS 2024</i>).
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)</i>	2024	brak dodatkowych korzyści	Wnioskowane wskazanie: w ramach leczenia podtrzymującego chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania FIGO III i IV, u pacjentek które uzyskały odpowiedź częściową lub całkowitą na chemioterapię opartą na związkach platyny stosowaną w ramach I linii leczenia (<i>G-BA 2024, IQWiG 2024</i>).
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	–	–	–
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	–	–	–
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)</i>	–	–	–
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)</i>	–	–	–
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	–	–	–

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	–	–	–

Brytyjska agencja HTA NICE w opublikowanym drafcie wydała pozytywną rekomendację dla zastosowania leku Rubraca w leczeniu podtrzymującym chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania FIGO III i IV, u pacjentek które uzyskały odpowiedź częściową lub całkowitą na chemioterapię opartą na związkach platyny stosowaną w ramach I linii leczenia, wyłącznie jeśli u pacjentek potwierdzono niedobór homologicznej rekombinacji (HRD) i z brakiem potwierdzenia mutacji BRCA, o ile Wnioskodawca dostarczy lek na warunkach ustalonych w ramach *commercial arrangement* (NICE 2024).

W ocenie leku Rubraca przed niemieckim IQWiG prowadzonej w populacji chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania FIGO III i IV, u pacjentek które uzyskały odpowiedź częściową lub całkowitą na chemioterapię opartą na związkach platyny stosowaną w ramach I linii leczenia wykazano brak dodatkowych korzyści ze stosowania rukaparybu w leczeniu podtrzymującym w tak zdefiniowanej populacji względem komparatorów (bewacyzumabu, olaparybu, niraparybu lub skojarzenia olaparybu z bewacyzumabem) (IQWiG 2024). Ostateczną rekomendację wydaje G-BA, która podtrzymała decyzję o braku dodatkowych korzyści (G-BA 2024).

Eksperti francuskiej agencji HAS oceniali lek Rubraca we wskazaniu do leczenia podtrzymującego u chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w stadium zaawansowania FIGO III i IV, u pacjentek które uzyskały odpowiedź częściową lub całkowitą na chemioterapię opartą na związkach platyny stosowaną w ramach I linii leczenia. Ocena ta zakończyła się wydaniem przez Komisję Przejrzystości pozytywnej opinii na temat wpisania leku Rubraca na listę leków refundowanych, a proponowany poziom refundacji został określony na poziomie 100%. W ocenie SMR Komisja Przejrzystości uznała, że świadczenie medyczne zapewniane przez udostępnienie rukaparybu jest istotne w rozpatrywanym wskazaniu. Komisja uważa, że na podstawie przedłożonej dokumentacji zastosowanie rukaparybu w rozważanej populacji zapewnia niewielką poprawę rzeczywistych korzyści (ASMR IV). W ocenie tej uwzględniono wyniki badania ATHENA-MONO, w którym wykazano wyższość monoterapii rukaparybem w porównaniu z placebo pod względem przeżycia wolnego od progresji ocenianego przez badacza, jednak w trakcie analizy *interim* nie wykazano przewagi w zakresie przeżycia całkowitego w subpopulacji HRD oraz populacji ITT oraz niemożliwe było wyciągnięcie formalnych wniosków dotyczących wpływu

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

terapii na jakość życia. Dodatkowo wskazano na dużą częstością występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz występowanie zespołów mielodysplastycznych/ostrej białaczki mieloidalnej. W ocenie uwzględniono również fakt, że z powodu braku danych porównawczych, nie można określić miejsca rukaparybu w strategii leczenia w stosunku do innych dostępnych terapii: niraparybu (niezależnie od statusu HRD), olaparybu w monoterapii (u pacjentek z mutacją genów *BRCA1/2* i/lub niestabilnością genomową) lub olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem (u pacjentek z niedoborem HRD), dla którego wykazano poprawę przeżycia całkowitego w leczeniu podtrzymującym. Ponadto, biorąc pod uwagę znaczące potencjalne ryzyko ostrej białaczki szpikowej / zespołu mielodysplastycznego, Komisja Przejrzystości zaleca dokładne monitorowanie, w szczególności każdej cytopenii występującej podczas leczenia rukaparybem (*HAS 2024*).

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 24/10/2023) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

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

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że standardem postępowania u chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie CTH opartą na pochodnych platyny w ramach leczenia podtrzymującego są inhibitory PARP – rukaparyb, niraparyb, olaparyb oraz bewacyzumab lub prowadzenie wyłącznej uważanej obserwacji pod kątem wystąpienia progresji wraz z najlepszą opieką medyczną (BSC).

W warunkach polskich w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej refundowane są:

- w ramach programu lekowego:
 - olaparyb w monoterapii u pacjentek z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*;
 - niraparyb w monoterapii u pacjentek z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub z brakiem obecności mutacji w genach *BRCA1/2*, u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) lub z brakiem potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (HRP);
 - olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem u pacjentek z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) (MZ 17/06/2024);
- w ramach katalogu chemioterapii bewacyzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem (przy czym, ponieważ warunkiem zastosowania leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP jest odpowiedź na chemioterapię opartą na platynach, pacjenci leczeni bewacyzumabem w monoterapii nie będą stanowić populacji docelowej).

Podsumowanie graficzne proponowanych i obecnych zapisów refundacyjnych dla poszczególnych terapii prezentuje poniższa tabela.

Rubrica (rukaparyb)	w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny
----------------------------	---

Tabela 17. Zestawienie proponowanych i obowiązujących kryteriów refundacyjnych dot. populacji leczzonej w ramach leczenia podtrzymującego.

Leczenie I linii	Wymagana odpowiedź na leczenie CTH całkowita lub częściowa	Leczenie podtrzymujące	HRP	HRD	BRCA1/2+	BRCA1/2-
CTH(Pt) +/- BEV →	TAK	rukaparyb	+	+	+	+
CTH(Pt) +/- BEV →	TAK	niraparyb	+	+	+	+
CTH(Pt) +/- BEV →	TAK	olaparyb	-	-	+	-
CTH(Pt) + BEV →	TAK	olaparyb + bewacyzumab	-	+	+	-
CTH(Pt) + BEV →	NIE	bewacyzumab	+	+	+	+

Zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego produkt leczniczy Rubraca do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stopień zaawansowania FIGO III i IV) i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny (*ChPL Rubraca 2024*). Wnioskowany program lekowy zakłada objęcie refundacją leku Rubraca w populacji tożsamej dla populacji refundacyjnej **niraparybu**, tj. u chorych na raka jajnika w stopniu zaawansowania FIGO III lub IV, niezależnie od statusu mutacji genu *BRCA1/2* lub niedoboru homologicznej rekombinacji, uzyskujących całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny. Ponieważ wskazania refundacyjne obu leków są identyczne, rukaparyb będzie stosowany w populacji, która w obecnej sytuacji refundacyjnej otrzymuje niraparyb (jeżeli lekarz będzie miał preferencje ze względu na wykryte markery genetyczne do zastosowania zamiast niraparybu, np. olaparybu z bewacyzumabem, dostępność rukaparybu będącego lekiem identycznym jak niraparyb nie zmieni tej decyzji). Należy uznać zatem niraparyb jako **komparator główny**.

Kolejny z refundowanych inhibitorów PARP tj. **olaparyb**, stosowany w monoterapii lub olaparyb stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem objęty jest refundacją w nieco węższych populacjach, niż populacja refundacyjna monoterapii niraparybem. Do zastosowania monoterapii olaparybem konieczne jest zidentyfikowanie patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genach *BRCA1/2* (dziedzicznej lub somatycznej) – jest to dość nieliczna grupa pacjentów, dodatkowo jeżeli przy wykryciu tego markera

Rubraca (rukaparyb) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

genetycznego obecnie lekarz będzie miał preferencje do zastosowania olaparybu zamiast niraparybu, dostępność rukaparybu (interwencji o identycznej charakterystyce, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie jak NIR) nie wpłynie na te preferencje i nie spowoduje zmian udziałów olaparybu – lek ten można uznać zatem jako **komparator dodatkowy** (celem szerszej oceny).

Z kolei **olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem** może być zastosowany u chorych ze zidentyfikowaną patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją w genach *BRCA1/2* (dziedziczną lub somatyczną) lub ze zidentyfikowanymi zaburzeniami rekombinacji homologicznej u chorych z histologicznym rozpoznaniem zaawansowanego, z dodatkowym warunkiem, że pacjent otrzymał chemioterapię opartą na platynach także z bewacyzumabem. W przypadku preferencji lekarza do leczenia OLA+BEV (np. wynikających z przekonania o wyższej skuteczności leczenia skojarzonego albo dedykowanej rejestracji tych leków w tej populacji) zastosowanie niraparybu będzie dotyczyło tylko pacjentek z np. obecnością przeciwskażeń lub nieodpowiednim stanem klinicznym do leczenia skojarzonego. Rozpoczęcie refundacji rukaparybu nie wpłynie na te preferencje i nie spowoduje zmian udziałów OLA+BEV lub BEV – leczenie to można uznać zatem jako **komparator dodatkowy**.

Ponadto, w ocenie należy uwzględnić jako **komparator dodatkowy** po wystąpieniu odpowiedzi na chemioterapię I linii **ważną obserwację w kierunku progresji z najlepszą opieką medyczną (BSC) +/- placebo**, w celu szerszej oceny klinicznej i umożliwienia przeprowadzenia porównania pośredniego.

Leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem finansowane w katalogu chemioterapii może być prowadzone u pacjentów z nowo rozpoznany zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej w stopniu zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po resekcji powyżej 1 cm, u których nie stosowano wcześniejszego leczenia systemowego z wyjątkiem chemioterapii przedoperacyjnej, a stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO (MZ 17/06/2024). Należy zauważyć, że do 1 maja 2022 r. leczenie bewacyzumabem pacjentów ze wspomnianych powyżej populacji prowadzone było na zasadach określonych programem lekowym, jednak zarówno w przypadku leczenia prowadzonego w programie lekowym jak i w ramach leczenia na zasadach określonych wg katalogu chemioterapii terapia bewacyzumabem jest kontynuowana do wyczerpania 18 cykli albo do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie leczenia, co wskazuje, że pacjentki otrzymują leczenie bewacyzumabem w ramach leczenia podtrzymującego prowadzonego do progresji choroby. Kontynuacja bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym nie wymaga potwierdzenia odpowiedzi na I linię chemioterapii, przez co w praktyce klinicznej lek ten nie byłby terapią alternatywną dla rukaparybu, gdzie wymaga się

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

potwierdzenia odpowiedzi całkowitej lub częściowej na I linię chemioterapii. Przy dostępności dowodów wysokiej jakości o wyższości PARPi nad **bewacyzumabem w monoterapii** w leczeniu podtrzymującym, zastosowanie tego inhibitora angiogenezy będzie dotyczyło tylko pacjentek z przeciwwskazaniami do PARPi lub właśnie brakiem potwierdzonej odpowiedzi całkowitej lub częściowej na chemioterapię, w rzeczywistości zatem rukaparyb nie będzie zastępował bewacyzumabu i jest to jedynie **komparator dodatkowy** w analizie klinicznej.

Z uwagi na powyższe **monoterapia niraparybem stanowi właściwy komparator dla rukaparybu w całej rozpatrywanej populacji i powinna być rozpatrywana jako komparator główny**. Jako komparatory dodatkowe (celem pełniejszej oceny) można potraktować także olaparyb, stosowany w monoterapii w podgrupie chorych z mutacją genów *BRCA1/2*, olaparyb stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem w podgrupie chorych z mutacją genów *BRCA1/2* lub niedoborem homologicznej rekombinacji HRD, bewacyzumab w populacji ogólnej lub obserwację w kierunku progresji z najlepszą opieką medyczną (BSC) +/- placebo.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (*AOTMiT 2016*).

Zarówno EMA, jak i FDA wskazują, że złotym standardem oceny terapii onkologicznych jest ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*), jako iż OS stanowi uniwersalny punkt końcowy, umożliwiający bezpośrednią ocenę korzyści z leczenia. Jednocześnie jednak jest to punkt końcowy, którego pełna (ostateczna) ocena nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia w ramach oceny przedrejestracyjnej (tj. w badaniach III fazy) z uwagi na zbyt długi okres obserwacji wymagany do wystąpienia odpowiednio dużej liczby zgonów i/lub też wyniki mogą być komplikowane przez kolejne, liczne linie leczenia u obserwowanych pacjentów. Efektywność kliniczna nowych terapii przeciwnowotworowych może zatem być i w praktyce niejednokrotnie jest początkowo wykazywana na podstawie pierwszorzędowych punktów końcowych innych niż OS. W wytycznych EMA (*EMA 2017*) jako akceptowalne w ocenie nowych leków onkologicznych wskazano, poza OS, takie punkty końcowe, jak przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*). Ponieważ OC jest chorobą nieuleczalną, głównymi celami terapii są kontrola choroby (odpowiedź na leczenie i wydłużenie czasu do progresji), co prowadzi do wydłużenia przeżycia pacjenta wraz z poprawą jego jakości. Z uwagi na powyższe do oceny rukaparybu wybrano przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby i czas przeżycia do drugiej progresji choroby oraz ocenę odpowiedzi na leczenie. W grupie ocenianych punktów końcowych należy także zawrzeć czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej i czas do przerwania leczenia.

Eksperci EMA wskazują, że w analizie efektywności leków przeciwnowotworowych należy uwzględnić także ocenę punktów końcowych klasyfikowanych jako PROs (z ang. *patient-reported outcomes*), które umożliwiają pełniejszą ocenę efektywności klinicznej zastosowanego leczenia na chorego, uwzględniając jego perspektywę i postrzeganie choroby. Pod uwagę należy szczególnie wziąć punkty końcowe oceniane za pomocą zwalidowanych narzędzi/kwestionariuszy (*EMA 2017, EMA 2016*). W związku z powyższym ocenie podlegać będzie jakość życia pacjentów.

Istotna jest również ocena bezpieczeństwa stosowania terapii – częstość, rodzaj i nasilenie odnotowanych AEs, ocena AEs szczególnego zainteresowania, ocena oznak życiowych i parametrów laboratoryjnych.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (Atkins 2004).

Tabela 18. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOT-MIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do śmiertelności.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • OC w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu.
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia • związek ze śmiertelnością – wystąpienie progresji oznacza nieskuteczność obecnego leczenia, pogorszenie objawów chorobowych i konieczność kolejnej linii leczenia lub leczenia paliatywnego • związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych
Odpowiedź na leczenie, czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia, czas do rozpoczęcia kolejnej terapii, czas do przerwania leczenia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Ważny	<ul style="list-style-type: none"> • zasadność oceny z uwagi na występujące u chorych czynniki rokownicze wpływające na przebieg choroby oraz odpowiedź na stosowane leczenie i konieczność rozpoczęcia leczenia kolejnej linii • bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • OC jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rubraca w leczeniu dorosłych pacjentek z zaawansowanym (FIGO III i IV) i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o Ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

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

Tabela 19. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III-IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (z ang. <i>high grade</i>, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej ▪ 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 (HRP) – RUCA, NIR, BEV lub z obecnością mutacji w genach 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak częściowej lub całkowitej odpowiedzi po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny ▪ obecność przeciwskażeń do stosowania zgodnie z zapisami ChPL ▪ dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji pacjentów tj. populacji ogólnej, bez spełnienia kryteriów dotyczących markerów genetycznych w przypadku skojarzenia OLA + BEV i monoterapii OLA, poszukując następnie wyników w podgrupach docelowych

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p><i>BRCA1/2</i> – OLA+BEV lub z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) – OLA</p> <ul style="list-style-type: none"> stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny wiek powyżej 18 roku życia 	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> rukaparyb (RUCA) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym + najlepsza opieka medyczna (BSC) 	<ul style="list-style-type: none"> rukaparyb stosowany w schemacie innym niż zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego rukaparyb w skojarzeniu
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> niraparyb (NIR) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym + najlepsza opieka medyczna (BSC) [komparator główny] olaparyb (OLA) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym + najlepsza opieka medyczna (BSC) [komparator dodatkowy] olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem (OLA + BEV) w leczeniu podtrzymującym + najlepsza opieka medyczna (BSC) [komparator dodatkowy] najlepsza opieka medyczna (BSC) +/- placebo (PBO) [komparator dodatkowy] 	<ul style="list-style-type: none"> inne terapie przeciwnowotworowe stosowane w leczeniu podtrzymującym raka jajnika po odpowiedzi na pierwszą linię chemioterapii leczenie stosowane w schemacie innym niż zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego – dopuszczono badania dla NIR bez dostosowywania dawki w zależności od masy ciała i liczby płytek krwi, poszukując następnie wyników w zakresie bezpieczeństwa w podgrupie z dawką dostosowywaną
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) odpowiedź na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi (DoR) czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST) przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2) czas wolny od chemioterapii (CFI) czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TSST) czas do zakończenia leczenia (TDT) jakość życia bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> ocena farmakokinetyki/ farmakodynamiki parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> rupakaryb: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów 	<ul style="list-style-type: none"> badania wczesnej, I/II fazy badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne opisy przypadków, serie przypadków badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej (z wyjątkiem analiz MAIC)

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ porównanie pośrednie – dla komparatorów badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo ▪ analizy pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC – opublikowane pełnotekstowo lub w postaci doniesień konferencyjnych 	

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

9.2 Analiza ekonomiczna

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

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Rubraca w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy

Rubraca (rukaparyb) | w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Rubraca. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia dla wnioskowanych populacji. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstotliwości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

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

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

10 Załączniki

10.1 Szczegółowe dane dotyczące obciążenia społecznego i ekonomicznego

Tabela 20. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C.56, C.57 i C.48 (ZUS 2024).

Rok	Rozpoznanie	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2023	C.56	187 535	9 178
	C.57	3 296	176
	C.48	12 607	703
	Suma*	203 438	10 057
2022	C.56	189 449	9 108
	C.57	5 176	230
	C.48	10 698	588
	Suma*	205 323	9 926
2021	C.56	191 814	8 706
	C.57	4 716	212
	C.48	11 821	595
	Suma*	208 351	9 513
2020	C.56	11 821	595
	C.57	4 944	216
	C.48	12 270	575
	Suma*	29 035	1 386
2019	C.56	214 068	9 663
	C.57	4 860	224
	C.48	12 587	629
	Suma*	231 515	10 516
2018	C.56	203 791	8 804
	C.57	5 276	244
	C.48	10 837	540
	Suma*	219 904	9 588
2017	C.56	197 921	8 783
	C.57	4 126	171
	C.48	11 958	551
	Suma*	214 005	9 505
2016	C.56	201 673	8 696
	C.57	4 949	214

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Rok	Rozpoznanie	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2015	C.48	11 848	517
	Suma*	218 470	9 427
	C.56	189 980	8 275
	C.57	5 338	244
2014	C.48	9 815	445
	Suma*	205 133	8 964
	C.56	195 274	8 455
	C.57	4 844	216
2013	C.48	8 394	376
	Suma*	208 512	9 047
	C.56	188 824	8 089
	C.57	5 023	217
2012	C.48	13 030	540
	Suma*	206 877	8 846
	C.56	185 182	8 056
	C.57	4 483	216
2011	C.48	8 698	361
	Suma*	198 363	8 633
	C.56	185 182	8 056
	C.57	4 483	216

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 21. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C.56, C.57, C.48 (ZUS 2024).

Rok	Rozpoznanie	pierwszorazowe				ponowne			
		ogółem	mężczyźni [^]	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni [^]	kobiety	nieustalona płeć
2023	C.56	487	-	485	2	194	-	194	-
	C.57	8	-	8	-	3	-	3	-
	C.48	24	14	9	1	6	3	3	-
	Suma*	519	14	502	3	203	3	200	0
2022	C.56	472	-	470	2	153	-	153	-
	C.57	10	-	10	-	4	-	4	-
	C.48	22	14	8	-	9	6	3	-
	Suma*	504	14	488	2	166	6	160	0
2021	C.56	464	-	462	2	145	-	145	-
	C.57	16	-	16	-	6	-	5	1
	C.48	15	6	9	-	8	6	2	-
	Suma*	495	6	487	2	159	6	152	1
2020	C.56	512	-	510	2	208	-	207	1

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Rok	Rozpozna- nie	pierwszorazowe				ponowne			
		ogółem	męż- czyźni [^]	kobiety	nieusta- lona płeć	ogółem	męż- czyźni [^]	kobiety	nieusta- lona płeć
	C.57	9	-	9	-	6	-	6	-
	C.48	22	12	10	-	14	7	7	-
	Suma*	543	12	529	2	228	7	220	1
2019	C.56	515	-	513	2	156	-	155	1
	C.57	13	-	13	-	2	-	2	-
	C.48	22	10	12	-	11	5	5	1
	Suma*	550	10	538	2	169	5	162	2
2018	C.56	489	-	488	1	160	-	159	1
	C.57	8	-	8	-	4	-	4	-
	C.48	26	9	17	-	11	4	7	-
	Suma*	523	9	513	1	175	4	170	1
2017	C.56	451	-	450	1	148	-	148	-
	C.57	8	-	8	-	3	-	3	-
	C.48	27	12	14	1	11	5	6	-
	Suma*	486	12	472	2	162	5	157	0
2016	C.56	478	1	475	2	133	-	133	-
	C.57	14	-	14	-	3	-	3	-
	C.48	15	8	7	-	3	-	3	-
	Suma*	507	9	496	2	139	0	139	0
2015	C.56	423	-	423	-	124	-	124	-
	C.57	7	-	7	-	5	-	5	-
	C.48	14	7	7	-	14	8	6	-
	Suma*	444	7	437	0	143	8	135	0
2014	C.56	438	-	437	1	126	-	125	1
	C.57	10	-	10	-	1	-	1	-
	C.48	19	10	9	-	6	5	1	-
	Suma*	467	10	456	1	133	5	127	1
2013	C.56	368	-	367	1	102	-	102	-
	C.57	9	-	9	-	1	-	1	-
	C.48	26	18	8	-	5	4	1	-
	Suma*	403	18	384	1	108	4	104	0
2012	C.56	341	1	339	1	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.57	7	-	7	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.48	16	10	6	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	Suma*	364	11	352	1	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	C.56	291	-	291	-	bd.	bd.	bd.	bd.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Rok	Rozpozna- nie	pierwszorazowe				ponowne			
		ogółem	męż- czyźni [^]	kobiety	nieusta- lona płeć	ogółem	męż- czyźni [^]	kobiety	nieusta- lona płeć
	C.57	8	-	8	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.48	15	10	5	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	Suma*	314	10	304	0	bd.	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

Tabela 22. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane chorobami objętymi rozpoznaniem ICD-10: C.56, C.57 i C.48 (ZUS 2024).

Rok	Rozpozna- nie	Pierwszorazowe				Ponowne			
		Ogółem	Męż- czyźni [^]	Kobiety	Nieusta- lona płeć	Ogółem	Męż- czyźni [^]	Kobiety	Nieusta- lona płeć
ogółem									
2023	C.56	293	-	283	10	473	-	471	2
	C.57	6	-	5	1	12	-	12	-
	C.48	23	11	10	2	39	20	16	3
	Suma*	322	11	298	13	524	20	499	5
2022	C.56	287	0	278	9	486	-	481	5
	C.57	10	0	10	0	10	-	10	-
	C.48	15	5	8	2	28	13	15	-
	Suma*	312	5	296	11	524	13	506	5
2021	C.56	306	-	299	7	483	-	481	2
	C.57	8	-	8	-	13	-	13	-
	C.48	23	14	9	-	27	14	13	-
	Suma*	337	14	316	7	523	14	507	2
2020	C.56	360	-	352	8	524	-	523	1
	C.57	9	-	9	-	14	-	14	-
	C.48	16	10	6	-	52	25	25	2
	Suma*	385	10	367	8	590	25	562	3
2019	C.56	300	-	292	8	515	-	504	11
	C.57	6	-	6	-	7	-	7	-
	C.48	13	3	9	1	32	15	16	1
	Suma*	319	3	307	9	554	15	527	12
2018	C.56	319	-	308	11	575	-	567	8
	C.57	8	-	8	-	13	-	13	-
	C.48	21	8	12	1	33	17	16	-
	Suma*	348	8	328	12	621	17	596	8

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Rok	Rozpozna- nie	Pierwszorazowe				Ponowne			
		Ogółem	Męż- czyźni [^]	Kobiety	Nieusta- lona płeć	Ogółem	Męż- czyźni [^]	Kobiety	Nieusta- lona płeć
2017	C.56	336	1	331	4	632	-	622	10
	C.57	7	1	6	-	11	-	11	-
	C.48	15	3	12	-	35	22	13	-
	Suma*	358	5	349	4	678	22	646	10
2016	C.56	396	-	388	8	633	-	626	7
	C.57	6	-	6	-	19	-	19	-
	C.48	21	10	10	1	33	18	14	1
	Suma*	423	10	404	9	685	18	659	8
2015	C.56	393	1	385	7	673	2	662	9
	C.57	12	1	11	-	18	1	17	-
	C.48	19	5	14	-	53	31	19	3
	Suma*	424	7	410	7	744	34	698	12
2014	C.56	419	-	412	7	719	1	715	3
	C.57	11	-	11	-	12	-	12	-
	C.48	32	21	11	-	46	26	18	2
	Suma*	462	21	434	7	777	27	745	5
2013	C.56	408	-	404	4	693	-	689	4
	C.57	11	-	10	1	17	-	16	1
	C.48	26	10	15	1	42	25	16	1
	Suma*	445	10	429	6	752	25	721	6
2012	C.56	385*	1*	377*	7*	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.57	6*	0*	6*	0*	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.48	16*	10*	5*	1*	bd.	bd.	bd.	bd.
	Suma*	407	11	388	8	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	C.56	364*	0*	360*	4*	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.57	9*	0*	9*	0*	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.48	16*	11*	5*	0*	bd.	bd.	bd.	bd.
	Suma*	389	11	374	4	bd.	bd.	bd.	bd.
niezdolność do samodzielnej egzystencji									
2023	C.56	72	-	67	5	154	-	153	1
	C.57	1	-	-	1	1	-	1	-
	C.48	9	5	2	2	16	8	6	2
	Suma*	82	5	69	8	171	8	160	3
2022	C.56	69	-	64	5	146	-	142	4
	C.57	2	-	2	-	3	-	3	-

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Rok	Rozpoznanie	Pierwszorazowe				Ponowne			
		Ogółem	Mężczyźni [^]	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni [^]	Kobiety	Nieustalona płeć
	C.48	6	2	2	2	7	4	3	-
	Suma*	77	2	68	7	156	4	148	4
2021	C.56	83	-	80	3	158	-	156	2
	C.57	1	-	1	-	7	-	7	-
	C.48	2	1	1	-	7	4	3	-
	Suma*	86	1	82	3	172	4	166	2
	C.56	110	-	104	6	162	-	161	1
2020	C.57	3	-	3	-	3	-	3	-
	C.48	6	4	2	-	20	12	6	2
	Suma*	119	4	109	6	185	12	170	3
	C.56	90	-	85	5	225	-	215	10
2019	C.57	2	-	2	-	3	-	3	-
	C.48	3	-	3	-	14	8	6	-
	Suma*	95	0	90	5	242	8	224	10
	C.56	100	-	96	4	243	-	236	7
2018	C.57	1	-	1	-	3	-	3	-
	C.48	5	2	3	-	10	4	6	-
	Suma*	106	2	100	4	256	4	245	7
	C.56	115	1	113	1	265	-	257	8
2017	C.57	1	-	1	-	2	-	2	-
	C.48	4	-	4	-	18	10	8	-
	Suma*	120	1	118	1	285	10	267	8
	C.56	141	-	134	7	262	-	256	6
2016	C.57	2	-	2	-	8	-	8	-
	C.48	4	1	3	-	11	6	5	-
	Suma*	147	1	139	7	281	6	269	6
	C.56	125	-	120	5	284	1	279	4
2015	C.57	3	-	3	-	4	-	4	-
	C.48	7	1	6	-	13	8	4	1
	Suma*	135	1	129	5	301	9	287	5
	C.56	147	-	143	4	286	-	283	3
2014	C.57	6	-	6	-	7	-	7	-
	C.48	12	9	3	-	16	8	6	2
	Suma*	165	9	152	4	309	8	296	5
	C.56	112	-	111	1	279	-	276	3
2013	C.56	112	-	111	1	279	-	276	3

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Rok	Rozpozna- nie	Pierwszorazowe				Ponowne			
		Ogółem	Męż- czyźni [^]	Kobiety	Nieusta- lona płeć	Ogółem	Męż- czyźni [^]	Kobiety	Nieusta- lona płeć
	C.57	3	-	2	1	7	-	6	1
	C.48	7	2	5	-	11	6	4	1
	Suma*	122	2	118	2	297	6	286	5
2012	C.56	99	-	97	2	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.57	-	-	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.48	9	6	2	1	bd.	bd.	bd.	bd.
	Suma*	108	6	99	3	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	C.56	93	-	90	3	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.57	4	-	4	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.48	7	5	2	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	Suma*	104	5	96	3	bd.	bd.	bd.	bd.
całkowita niezdolność do pracy									
2023	C.56	196	-	191	5	205	-	204	1
	C.57	4	-	4	-	7	-	7	-
	C.48	13	6	7	-	16	8	7	1
	Suma*	213	6	202	5	228	8	218	2
2022	C.56	187	-	183	4	206	-	206	-
	C.57	7	-	7	-	4	-	4	-
	C.48	8	3	5	-	16	8	8	-
	Suma*	202	3	195	4	226	8	218	0
2021	C.56	197	-	193	4	208	-	208	-
	C.57	5	-	5	-	4	-	4	-
	C.48	19	12	7	-	15	7	8	-
	Suma*	221	12	205	4	227	7	220	0
2020	C.56	215	-	213	2	222	-	222	-
	C.57	6	-	6	-	6	-	6	-
	C.48	8	6	2	-	28	12	16	-
	Suma*	229	6	221	2	256	12	244	0
2019	C.56	181	-	179	2	168	-	167	1
	C.57	3	-	3	-	3	-	3	-
	C.48	10	3	6	1	13	5	7	1
	Suma*	194	3	188	3	184	5	177	2
2018	C.56	185	-	178	7	209	-	208	1
	C.57	5	-	5	-	6	-	6	-
	C.48	16	6	9	1	14	8	6	-

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Rok	Rozpozna- nie	Pierwszorazowe				Ponowne			
		Ogółem	Męż- czyźni [^]	Kobiety	Nieusta- lona płeć	Ogółem	Męż- czyźni [^]	Kobiety	Nieusta- lona płeć
	Suma*	206	6	192	8	229	8	220	1
2017	C.56	195	-	192	3	230	-	228	2
	C.57	6	1	5	-	4	-	4	-
	C.48	10	3	7	-	13	9	4	-
	Suma*	211	4	204	3	247	9	236	2
2016	C.56	222	-	221	1	231	-	230	1
	C.57	4	-	4	-	5	-	5	-
	C.48	16	9	6	1	18	11	6	1
	Suma*	242	9	231	2	254	11	241	2
2015	C.56	221	1	218	2	246	-	241	5
	C.57	7	1	6	-	10	1	9	-
	C.48	10	3	7	-	30	18	10	2
	Suma*	238	5	231	2	286	19	260	7
2014	C.56	244	-	241	3	269	-	269	-
	C.57	5	-	5	-	3	-	3	-
	C.48	18	11	7	-	24	15	9	-
	Suma*	267	11	253	3	296	15	281	0
2013	C.56	258	-	255	3	278	-	277	1
	C.57	6	-	6	-	8	-	8	-
	C.48	17	6	10	1	23	15	8	-
	Suma*	281	6	271	4	309	15	293	1
2012	C.56	240	1	234	5	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.57	5	-	5	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.48	5	4	1	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	Suma*	250	5	240	5	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	C.56	244	-	243	1	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.57	4	-	4	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.48	8	5	3	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	Suma*	256	5	250	1	bd.	bd.	bd.	bd.
częściowa niezdolność do pracy									
2023	C.56	25	-	25	-	114	-	114	-
	C.57	1	-	1	-	4	-	4	-
	C.48	1	-	1	-	7	4	3	-
	Suma*	27	0	27	0	125	4	121	0
2022	C.56	31	-	31	-	134	-	133	1

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Rok	Rozpozna- nie	Pierwszorazowe				Ponowne			
		Ogółem	Męż- czyźni [^]	Kobiety	Nieusta- lona płeć	Ogółem	Męż- czyźni [^]	Kobiety	Nieusta- lona płeć
	C.57	1	-	1	-	3	-	3	-
	C.48	1	-	1	-	5	1	4	-
	Suma*	33	0	33	0	142	1	140	1
2021	C.56	26	-	26	-	117	-	117	-
	C.57	2	-	2	-	2	-	2	-
	C.48	2	1	1	-	5	3	2	-
	Suma*	30	1	29	0	124	3	121	0
2020	C.56	35	-	35	-	140	-	140	-
	C.57	-	-	-	-	5	-	5	-
	C.48	2	-	2	-	4	1	3	-
	Suma*	37	0	37	0	149	1	148	0
2019	C.56	29	-	28	1	122	-	122	-
	C.57	1	-	1	-	1	-	1	-
	C.48	-	-	-	-	5	2	3	-
	Suma*	30	0	29	1	128	2	126	0
2018	C.56	34	-	34	-	123	-	123	-
	C.57	2	-	2	-	4	-	4	-
	C.48	-	-	-	-	9	5	4	-
	Suma*	36	0	36	0	136	5	131	0
2017	C.56	26	-	26	-	137	-	137	-
	C.57	-	-	-	-	5	-	5	-
	C.48	1	-	1	-	4	3	1	-
	Suma*	27	0	27	0	146	3	143	0
2016	C.56	33	-	33	-	140	-	140	-
	C.57	-	-	-	-	6	-	6	-
	C.48	1	-	1	-	4	1	3	-
	Suma*	34	0	34	0	150	1	149	0
2015	C.56	47	-	47	-	143	1	142	-
	C.57	2	-	2	-	4	-	4	-
	C.48	2	1	1	-	10	5	5	-
	Suma*	51	1	50	0	157	6	151	0
2014	C.56	28	-	28	-	164	1	163	-
	C.57	-	-	-	-	2	-	2	-
	C.48	2	1	1	-	6	3	3	-
	Suma*	30	1	29	0	172	4	168	0

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Rok	Rozpozna- nie	Pierwszorazowe				Ponowne			
		Ogółem	Męż- czyźni [^]	Kobiety	Nieusta- lona płeć	Ogółem	Męż- czyźni [^]	Kobiety	Nieusta- lona płeć
2013	C.56	38	-	38	-	136	-	136	-
	C.57	2	-	2	-	2	-	2	-
	C.48	2	2	-	-	8	4	4	-
	Suma*	42	2	40	0	146	4	142	0
2012	C.56	46	-	46	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.57	1	-	1	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.48	2	-	2	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	Suma*	49	0	49	0	bd.	bd.	bd.	bd.
2011	C.56	27	-	27	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.57	1	-	1	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	C.48	1	1	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.
	Suma*	29	1	28	0	bd.	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

Tabela 23. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10: C.56, C.57 i C.48 (ZUS 2024).

Rok	Rozpoznanie	Razem	Mężczyźni [^]	Kobiety	Nieustalona płeć	
2023	C.56	12	-	12	-	
	C.57	1	-	1	-	
	C.48	1	1	-	-	
	Suma*	14	1	13	0	
2022	C.56	13	-	13	-	
	C.57	-	-	-	-	
	C.48		1	-	1	-
	Suma*	14	0	14	0	
2021	C.56	14	-	14	-	
	C.57	-	-	-	-	
	C.48	2	-	2	-	
	Suma*	16	0	16	0	
2020	C.56	9	-	9	-	
	C.57	-	-	-	-	
	C.48	4	2	2	-	
	Suma*	13	2	11	0	
2019	C.56	11	-	11	-	

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

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

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

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

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

10.2 Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych

Tabela 24. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
American Society of Clinical Oncology (ASCO) (ASCO-CCO 2020, ASCO 2022)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	<p>Jakość dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wysoka- pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego; • Umiarkowana- umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że znacząco się różni; • Niska- ograniczona pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt może być znacząco różny; • Bardzo niska – brak pewności co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowanego. <p>Siła rekomendacji:</p> <p>Silna, umiarkowana lub słaba: ocena ta odzwierciedla stopień, w jakim panel jest przekonany, że: pożądane efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi lub odwrotnie, w obrębie całej populacji pacjentów, dla których przeznaczone jest zalecenie. Czynniki decydującymi o sile rekomendacji jest równowaga: korzyści i szkody, pewność dowodów, zaufanie do wartości i preferencji oraz wykorzystanie zasobów.</p>
European Society of Medical Oncology (ESMO), (ESMO 2023)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	<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 błędu) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności • II – Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub badań z udowodnioną heterogenicznością <p>Kategorie rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A – Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja • B – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty), rekomendacja opcjonalna
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (NCCN 3.2024)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	<p>Siła i jakość zaleceń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji • 2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji • 2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Organizacja, rok (źródło)	Konflikt interesów	Źródło finansowania	klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych
Spanish Society of Medical Oncology, (SEOM) (SEOM 2021)	Przedstawiono informacje o potencjalnym konflikcie interesów.	Nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania publikacji.	<ul style="list-style-type: none"> 3 – rekomendacja oparta o dowody dowolnej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji <p>Siła zaleceń:</p> <ul style="list-style-type: none"> A – zalecenie poparte zarówno mocnymi dowodami na skuteczność, jak i znaczną korzyścią kliniczną. Lek powinien być zawsze oferowany. B – zalecenie poparte umiarkowanymi dowodami na skuteczność – lub silnym dowodem na skuteczność, ale jedynie ograniczoną korzyścią kliniczną. Lek ogólnie powinien być oferowany. C – dowody na skuteczność są niewystarczające, aby poprzeć zalecenie za lub przeciw użyciu lub dowody na skuteczność mogą nie przeważać niepożądanych konsekwencji (np. toksyczności leków, interakcji leków) lub kosztu chemioprophylaktyki lub metod alternatywnych. Lek opcjonalny. <p>Jakość dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> I – dowody z co najmniej 1 poprawnie przeprowadzonego RCT II – dowody z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badań kohortowych lub kontrolowanych (preferowane z >1 ośrodka) lub z wielu ciągów czasowych lub znaczących wyników z eksperymentów niekontrolowanych III – dowody na podstawie opinii szanowanych autorytetów oparte na doświadczeniu klinicznym, opracowaniach opisowych, raportach komisji eksperckich.

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

10.3 Opis komparatora – Zejula (niraparyb)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Zejula z dnia 3 stycznia 2024 r. (*ChPL Zejula 2024*).

Tabela 25. Opis komparatora – Zejula (niraparyb).

Charakterystyka produktu leczniczego – Zejula (niraparyb)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited 12 Riverwalk Citywest Business Campus Dublin 24 Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/17/1235/001
		EU/1/17/1235/002
		EU/1/17/1235/003
		EU/1/17/1235/004
		EU/1/17/1235/005
		EU/1/17/1235/006
		EU/1/17/1235/007
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	16 listopada 2017 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	3 stycznia 2024 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Środki przeciwnowotworowe, inne środki przeciwnowotworowe
	Kod ATC	L01XK02

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Zejula (niraparyb)

Dostępne preparaty

Zejula 100 mg Kapsułka twarda 84 x 1 kapsułka
 Zejula 100 mg Kapsułka twarda 56 x 1 kapsułka
 Zejula 100 mg Kapsułka twarda 28 x 1 kapsułka
 Zejula 100 mg Tabletka powlekana 56 tabletek
 Zejula 100 mg Tabletka powlekana 84 tabletki
 Zejula 100 mg Tabletka powlekana 56 tabletek
 Zejula 100 mg Tabletka powlekana 84 tabletki

Właściwości farmakodynamiczneMechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

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 (*BRCA1* i *BRCA2*). 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 *BRCA1* i *BRCA2*, z mutacją *BRCA* typu „dzikiego” z niedoborem rekombinacji homologicznej (HR) oraz w nowotworach *BRCA* typu „dzikiego” bez wykrywalnego niedoboru HR.

Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

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

Wykazano biorównoważność produktu w postaci tabletek i kapsułek. Po podaniu na czczo zarówno jednej tabletki o mocy 300 mg, jak i trzech kapsułek zawierających 100 mg niraparybu u 108 pacjentek z guzami litymi, 90% przedziały ufności stosunków średnich geometrycznych wartości C_{max} , AUC_{last} i AUC_∞ tabletek w porównaniu do kapsułek mieściły się w granicach biorównoważności (0,80 i 1,25).

Dystrybucja

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Zejula (niraparyb)

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Szczególne grupy pacjentek

Zaburzenie czynności nerek

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

Zaburzenie czynności wątroby

W badaniu farmakokinetyki populacyjnej na podstawie danych z prób klinicznych nie stwierdzono wpływu na klirens niraparybu u pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (n = 155) rozpoznanymi przed rozpoczęciem leczenia. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rakiem, w którym zaburzenia czynności wątroby klasyfikowano z zastosowaniem kryteriów NCI-ODWG, wartość AUC_{inf} niraparybu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (n = 8) była 1,56 (90% CI: 1,06; 2,30) razy większa niż AUC_{inf} niraparybu u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (n = 9) po podaniu pojedynczej dawki 300 mg. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się dostosowanie dawki niraparybu. Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na C_{max} niraparybu ani na wiązanie niraparybu z białkami. Farmakokinetyka niraparybu nie była oceniana u pacjentek z ciężką niewydolnością wątroby.

Masa ciała, wiek i rasa

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Zejula (niraparyb)

Wskazanie

W badaniach farmakokinetyki populacyjnej wykazano, że zwiększenie masy ciała powoduje zwiększenie objętości dystrybucji. Nie zaobserwowano wpływu masy ciała na klirens niraparybu i ekspozycję całkowitą. Z farmakokinetycznego punktu widzenia nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od masy ciała.

W badaniach farmakokinetyki populacyjnej wykazano, że klirens niraparybu zmniejsza się z wiekiem. Przewiduje się, że przeciętna ekspozycja u pacjentki w wieku 91 lat będzie 23% większa, niż u pacjentki w wieku 30 lat. Nie uważa się, by konieczne było dostosowanie dawki ze względu na wiek.

Dane w obrębie różnych ras są niewystarczające, aby określić wpływ rasy na farmakokinetykę niraparybu.

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono badań farmakokinetyki niraparybu u dzieci i młodzieży

Produkt Zejula jest przeznaczony do stosowania:

- 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 surowiczym rakiem jajnika (ang. *high grade*), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny.

Dawkowanie

Leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu w raku jajnika

Zalecana dawka początkowa produktu Zejula to 200 mg (dwie kapsułki 100 mg), raz na dobę, natomiast u pacjentek o masie ciała ≥ 77 kg, z liczbą płytek krwi $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, zalecana dawka początkowa produktu Zejula to 300 mg (trzy kapsułki 100 mg), raz na dobę.

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.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki pacjentka powinna zażyć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.

Dostosowanie dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych

Na ogół w pierwszej kolejności zaleca się przerwanie leczenia (lecz nie na dłużej niż 28 kolejnych dni), aby uzyskać ustąpienie działań niepożądanych, a następnie wznowienie leczenia w pierwotnej dawce. Jeśli ponownie wystąpią działania niepożądane, zaleca się przerwanie leczenia, a następnie wznowienie go w mniejszej dawce. Jeśli działania niepożądane nadal utrzymują się po 28-dniowej przerwie w leczeniu, zaleca się odstawienie produktu Zejula. Jeśli przerwa w leczeniu i zmniejszenie dawki nie pozwalają na ustąpienie działań niepożądanych, zaleca się odstawienie produktu Zejula.

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

Dawkowanie i sposób podawania

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Zejula (niraparyb)

Zalecane modyfikacje dawkowania w razie wystąpienia działań niepożądanych:

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

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

Modyfikacja dawkowania w razie wystąpienia niehematologicznych działań niepożądanych:

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

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

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Modyfikacja dawkowania w razie wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych:

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

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Zejula (niraparyb)

Liczba neutrofilów < 1 000/ μ l lub stężenie hemoglobiny < 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przerwać leczenie produktem Zejula na okres do maksymalnie 28 dni i kontrolować morfologię krwi co tydzień, do czasu gdy liczba neutrofilów powróci do wartości $\geq 1\,500/\mu\text{l}$ lub stężenie hemoglobiny $\geq 9\text{ g/dl}$; ▪ wznowić leczenie produktem Zejula w zmniejszonej dawce; ▪ produkt Zejula należy odstawić, jeśli liczba neutrofilów i (lub) stężenie hemoglobiny nie powrócą do akceptowalnych wartości w ciągu 28-dniowej przerwy w leczeniu, lub jeśli u pacjentki uprzednio zmniejszono dawkę do 100 mg raz na dobę.
Potwierdzone rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego (MDS, z ang. <i>myelodysplastic syndrome</i>) lub ostrej białaczki szpikowej (AML, z ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>)	Odstawić produkt Zejula.
<i>Osoby w podeszłym wieku</i>	
Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentek w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentek w wieku 75 lat lub starszych.	
<i>Zaburzenie czynności nerek</i>	
Nie jest konieczna dostosowanie dawkowania u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentek hemodializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek. W tej grupie pacjentek podczas leczenia należy zachować ostrożność.	
<i>Zaburzenie czynności wątroby</i>	
Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentek z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) > górnej granicy normy (GGN) i bilirubina całkowita (ang. <i>total bilirubin</i> (TB)) \leq GGN lub dowolne AspAT i TB > 1,0 x- 1,5 x GGN). U pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (dowolne AspAT i TB > 1,5 x- 3 x GGN) zalecana dawka początkowa produktu Zejula wynosi 200 mg raz na dobę. Brak danych dotyczących pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (dowolne AspAT i TB > 3 x GGN). W tej grupie pacjentek podczas leczenia należy zachować ostrożność.	
<i>Pacjentki z wynikiem 2-4 w skali sprawności ECOG</i>	
Brak danych klinicznych dotyczących pacjentek z wynikiem 2-4 w skali ECOG.	
<i>Dzieci i młodzież</i>	
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania niraparybu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.	
Sposób podawania	
Produkt leczniczy Zejula przeznaczony jest do podawania doustnego. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy rozgryzać ani kruszyć.	

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Zejula (niraparyb)

Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Zejula w postaci kapsułek może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Karmienie piersią

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 przeciwplateczkowym.

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.

W badaniach klinicznych, pacjentki, u których rozpoznano MDS/AML otrzymały uprzednio 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 otrzymały schematy chemioterapii pochodnymi platyny i wiele z nich otrzymało także inne produkty powodujące uszkodzenie DNA oraz radioterapię. U niektórych pacjentek uprzednio występowała supresja szpiku kostnego. W badaniu NOVA częstość występowania MDS/AML była większa w kohorcie mutacji gBRCA (7,4%) niż w kohorcie bez mutacji gBRCA (non-gBRCA) (1,7%).

W przypadku podejrzenia MDS/AML lub długotrwałej toksyczności hematologicznej, pacjentkę należy skierować do hematologa w celu dalszej diagnostyki. Jeśli MDS/AML zostanie rozpoznany, należy przerwać leczenie produktem Zejula i rozpocząć odpowiednią terapię.

Nadciśnienie tętnicze, w tym przełom nadciśnieniowy

U pacjentek leczonych produktem Zejula opisywano nadciśnienie tętnicze, w tym przełom nadciśnieniowy. Produkt Zejula można stosować wyłącznie u pacjentek z prawidłowo leczonym nadciśnieniem tętniczym. Przez pierwsze dwa miesiące leczenia produktem Zejula ciśnienie tętnicze należy kontrolować przynajmniej co tydzień, a następnie co miesiąc w pierwszym roku leczenia, i w regularnych odstępach czasu w dalszym toku terapii.

U niektórych pacjentek można rozważyć kontrolę ciśnienia tętniczego w warunkach domowych, z zaleceniem powiadomienia lekarza w razie zwiększenia ciśnienia tętniczego.

U pacjentek z nadciśnieniem tętniczym należy stosować leczenie hipotensyjne, a w razie konieczności również dostosować dawkę produktu Zejula.

W badaniu klinicznym podczas leczenia produktem Zejula ciśnienie tętnicze mierzono każdego pierwszego dnia (*Day 1*) 28-dniowego cyklu leczenia.

W większości przypadków nadciśnienie tętnicze skutecznie kontrolowano za pomocą typowego leczenia hipotensyjnego, a w razie konieczności

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Zejula (niraparyb)

dotatkowo dostosowywano dawkę produktu Zejula. Produkt Zejula należy odstawić w razie wystąpienia przełomu nadciśnieniowego lub jeśli klinicznie istotne nadciśnienia tętniczego nie może być właściwie kontrolowane poprzez zastosowanie typowego leczenia hipotensyjnego.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES*)

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 ślepotą korowa, z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym lub bez. Diagnoza PRES wymaga potwierdzenia obrazowaniem mózgu, najlepiej z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging, MRI*).

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

Ciąża, antykoncepcja

Produktu Zejula nie należy stosować u kobiet w ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Zejula. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy.

Laktoza

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

Tartrazyna (E 102)

Produkt leczniczy zawiera tartrazynę (E 102), która może wywołać reakcje alergiczne

Leczenie produktem Zejula powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu leków onkologicznych.

Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora

10.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Zejula w postaci kapsułek twardych jest finansowany ze środków publicznych (MZ 17/06/2024).

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 26. Obecny sposób finansowania komparatora – Zejula (niraparyb).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Niraparibum</i>	Zejula, kaps. twarde, 100 mg	56 szt.	05909991425487	1236.0, Niraparyb	17605,00	19013,40	20154,20	20154,20	B.50.	bezpłatny	0
<i>Niraparibum</i>	Zejula, kaps. twarde, 100 mg	84 szt.	05909991425494	1236.0, Niraparyb	26407,50	28520,10	30231,31	30231,30	B.50.	bezpłatny	0

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

10.4 Opis komparatora – Lynparza (olaparyb)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Lynparza z dnia 26 stycznia 2024 r. (*ChPL Lynparza 2024*).

Tabela 27. Opis komparatora – Lynparza (olaparyb).

Charakterystyka produktu leczniczego – Lynparza (olaparyb)		
Zagadnienia rejestryjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja
	Numery pozwoleń 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)		
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 października 2019 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	26 stycznia 2024 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki przeciwnowotworowe
	Kod ATC	L01XK01
	Dostępne preparaty	Lynparza 100 mg Tabletki powlekane 56 tabletek Lynparza 100 mg Tabletki powlekane (2 x 56) tabletek (opakowanie zbiorcze) Lynparza 150 mg Tabletki powlekane 56 tabletek Lynparza 150 mg Tabletki powlekane 112 (2 x 56) tabletek (opakowanie zbiorcze)
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne <u>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</u>

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Lynparza (olaparyb)

Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanymi mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. poly-ADP-ribose polymerase, 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 lub nowymi lekami hormonalnymi (ang. *new hormonal agents*, NHA).

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 jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widełki replikacyjne napotykają kompleks PARP-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 takich jak 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 (ang. *non-homologous end joining*, 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 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 raku jajnika i innych nowotworach złośliwych.

W modelach *in vivo* z dysfunkcją genu BRCA1/2, 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.

Diagnostyka mutacji BRCA1/2

Badania genetyczne powinny być przeprowadzone przez doświadczone laboratorium z użyciem zwalidowanego testu. W różnych badaniach klinicznych diagnostyka mutacji (dziedzicznych i/lub somatycznych) w obrębie genów BRCA1/2 w materiale z krwi lub z guza, wykonywana była lokalnie lub centralnie. DNA pozyskane z tkanki lub próbki krwi zostało przetestowane w większości badań, a badanie ctDNA zostało wykorzystane do celów eksploracyjnych. W zależności od wykorzystywanego testu i międzynarodowej klasyfikacji wariantów genetycznych, mutacje w genach BRCA1/2 klasyfikowano jako mutacje patogenne/prawdopodobnie patogenne. Pozytywny status niedoboru rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Deficiency*, HRD) można zdefiniować poprzez wykrycie mutacji w genach BRCA1/2 klasyfikowanych jako mutacje patogenne/prawdopodobnie patogenne. Wykrywanie tych mutacji można połączyć z dodatnim wynikiem HRD (poniżej) w celu określenia pozytywnego statusu HRD.

Wykrywanie niestabilności genomu

Zmiany genomowe związane z niedoborem rekombinacji homologicznej (HR), które badano w Paola1, obejmują utratę heterozygotyczności w całym genomie (z ang. *genome-wide loss of heterozygosity*, LOH), alleliczną nierównowagę telomeryczną (z ang. *telomeric allelic imbalance*, TAI) i aberracje genomowe na dużą skalę (z ang. *large scale transitions*, LST), które są miarami ciągłymi z wcześniej zdefiniowanymi kryteriami i punktacją. Złożony wskaźnik niestabilności genomu (GIS z ang. *genomic instability score*, zwany również wskaźnikiem HRD) jest wyliczany na podstawie

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Lynparza (olaparyb)

sumy niezależnie uzyskanych wyników z pomiarów poszczególnych zjawisk genomowych nagromadzonych w komórkach nowotworowych. Niższy wynik określa mniejsze prawdopodobieństwo niedoboru rekombinacji homologicznej (HR) w komórkach nowotworowych, a wyższy wynik określa wyższe prawdopodobieństwo niedoboru rekombinacji homologicznej (HR) w komórkach nowotworowych w czasie pobierania próbki z uwzględnieniem ekspozycji na czynniki uszkadzające DNA. Do określenia pozytywnego statusu GIS należy zastosować zatwierdzone wartości wskaźnika.

Pozytywny status HRD można zdefiniować za pomocą złożonego wskaźnika GIS dotyczącego zmian genomowych związanych z niedoborem rekombinacji homologicznej (HR), zbadanych przez doświadczone laboratorium przy użyciu zwalidowanego testu.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę olaparybu stosowanego w dawce 300 mg w tabletkach charakteryzuje pozorny klirens osoczowy wynoszący ok. 7 L/h, pozorna objętość dystrybucji wynosząca ok. 158 L oraz czas półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszący 15 godzin. Po podaniu wielokrotnych dawek leku współczynnik akumulacji AUC wyniósł 1,8, a właściwości farmakokinetyczne wydawały się być w niewielkim stopniu zależne od czasu.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu olaparybu w postaci tabletek (2 x 150 mg) wchłanianie następuje szybko, a mediana maksymalnego stężenia w osoczu osiągnięta jest zazwyczaj po 1,5 godzinie od przyjęcia dawki leku. Podawanie leku jednocześnie z pokarmem spowalnia tempo wchłaniania (t_{max} opóźniony o 2,5 godziny, a C_{max} zmniejszone o około 21%), jednak nie ma istotnego wpływu na stopień wchłaniania olaparybu (AUC zwiększa się o 8%). W związku z tym produkt Lynparza może być przyjmowany niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza w warunkach *in vitro* wynosi około 82% przy stężeniu 10 µg/ml, co stanowi w przybliżeniu C_{max} .

W warunkach *in vitro* wiązanie olaparybu z białkami osocza ludzkiego było zależne od dawki; frakcja związana wyniosła około 91% przy stężeniu 1 µg/ml, zmniejszając się do 82% gdy stężenie wynosi 10 µg/ml i do 70% gdy stężenie wynosi 40 µg/ml. W roztworach oczyszczonych białek frakcja olaparybu związana z albuminami wyniosła około 56%, niezależnie od stężenia olaparybu. Stosując tę samą metodę frakcja związana z kwaśną glikoproteiną alfa-1 wyniosła 29% gdy stężenie wynosiło 10 µg/ml, z tendencją do mniejszego wiązania w wyższych stężeniach.

Metabolizm

W warunkach *in vitro* wykazano, że CYP3A4/5 były głównymi enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm olaparybu (patrz punkt 4.5). Po doustnym podaniu pacjentkom 14C-olaparybu, olaparyb w postaci niezmienionej stanowił większość krążącego nośnika radioaktywności w osoczu (70%) i był głównym składnikiem obecnym zarówno w moczu, jak i w kale (odpowiednio 15% i 6% dawki). Olaparyb jest metabolizowany w znacznym stopniu. Większość metabolizmu polega na reakcjach utleniania prowadzących do powstania szeregu substancji, które następnie podlegają sprzęganiu z glukuronianem lub siarczanem. W osoczu, moczu oraz kale wykryto odpowiednio do 20, 37 i 20 metabolitów, z których większość odpowiadała < 1% materiału podanego. Reszta piperazyno-3-olowa o otwartym pierścieniu, a także dwa jednoutlenowane metabolity (każdy po ok. 10%) stanowiły główne substancje obecne w krążeniu, przy czym jeden z tych jednoutlenowanych metabolitów był również głównym metabolitem w wydalinach (odpowiednio 6% oraz 5% radioaktywności w moczu i w kale).

W warunkach *in vitro*, olaparyb nie powodował lub powodował tylko niewielkiego stopnia hamowanie UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 lub enzymów cytochromu P: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 lub 2E1 i nie przypuszcza się, aby był on klinicznie istotnym zależnym od czasu inhibitorem tych enzymów cytochromu P. Olaparyb hamował UGT1A1 w warunkach *in vitro*, jednak symulacje PBPK sugerują, że nie ma to znaczenia klinicznego. W

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Lynparza (olaparyb)

warunkach *in vitro* olaparyb jest substratem dla nośnika odkomórkowego P-gp, jednak jest mało prawdopodobne, by fakt ten miał znaczenie kliniczne.

Dane uzyskane *in vitro* wykazują również, że olaparyb nie jest substratem dla OATP1B1, OATP1B3, OCT1, BCRP lub MRP2 i nie jest inhibitorem wobec OATP1B3, OAT1 lub MRP2.

Eliminacja

Po podaniu dawki pojedynczej ¹⁴C-olaparybu około 86% podanej radioaktywności zostało odzyskane w czasie do 7 dni; około 44% z moczem, a około 42% z kałem. Większość podanego materiału została wydalona w postaci metabolitów.

Populacje szczególne

W analizach farmakokinetycznych prowadzonych w różnych populacjach, wiek pacjentów, płeć, masa ciała, umiejscowienie guza lub rasa (w tym pacjenci rasy białej lub narodowości japońskiej) nie były istotnymi współzmiennymi.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min), AUC zwiększyło się o 24%, a C_{max} zwiększyło się o 15% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie jest wymagana zmiana dawkowania produktu Lynparza u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min), AUC zwiększyło się o 44%, a C_{max} zwiększyło się o 26% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Zalecana jest zmiana dawkowania produktu leczniczego Lynparza u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh), AUC zwiększyło się o 15%, a C_{max} wzrosło o 13%, a u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) AUC zwiększyło się o 8%, a C_{max} zmniejszyło się o 13% w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie jest wymagana zmiana dawkowania produktu leczniczego Lynparza u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C w skali Child-Pugh).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono żadnych badań służących ocenie farmakokinetyki olaparybu u dzieci i młodzieży.

Wskazanie

Rak jajnika:

- Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w:

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Lynparza (olaparyb)

- leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny.
- leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.
- Produkt Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w:
 - leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy 3 charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji *BRCA1/2* i (lub) niestabilności genomu.

Rak piersi:

- Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w:
 - monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neo-adjuwantową lub adjuwantową
- monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii. U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HRdodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej.

Gruzołakorak trzustki:

- Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

Rak gruczołu krokowego:

- Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w:

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Lynparza (olaparyb)

- o monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC) z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby.
- o w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie

Dobór pacjentów

Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w zaawansowanym raku jajnika z mutacją BRCA:

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza w terapii podtrzymującej po zastosowaniu chemioterapii pierwszego rzutu w nabłonkowym raku jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (EOC), raku jajowodu (FTC) lub pierwotnym raku otrzewnej (PPC) należy potwierdzić u pacjentów występowanie patogennych lub prawdopodobnie patogennych dziedzicznych i (lub) somatycznych mutacji w genach podatności na raka piersi (*BRCA*) 1 lub 2 przy użyciu walidowanego testu.

Leczenie podtrzymujące platynowrażliwego nawrotowego raka jajnika:

Nie ma wymogu przeprowadzenia diagnostyki mutacji *BRCA1/2* 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.

Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w HRD-dodatnim zaawansowanym raku jajnika w skojarzeniu z bewacyzumabem:

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii podtrzymującej pierwszego rzutu w EOC, FTC lub PPC należy potwierdzić u pacjentów występowanie HRD definiowane jako obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji *BRCA1/2* i (lub) niestabilności genomu przy użyciu walidowanego testu.

Należy przeprowadzić poradnictwo genetyczne w przypadku pacjentów diagnozowanych w celu wykrycia mutacji w genach *BRCA1/2*, zgodnie z lokalnymi regulacjami.

Dawkowanie

Produkt Lynparza jest dostępny w postaci tabletek 100 mg i 150 mg.

Zalecana dawka produktu Lynparza w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu raka jajnika lub w leczeniu raka gruczołu krokowego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem lub w leczeniu hormonalnym 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.

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 5 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.

Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem

Dawkowanie i sposób podawania

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Lynparza (olaparyb)

Gdy produkt Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach leczenia podtrzymującego pierwszej linii w nabłonkowym raku jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), raku jajowodu lub pierwotnym raku otrzewnej po zakończeniu terapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem, dawka bewacyzumabu wynosi 15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie. Należy zapoznać się z pełną informacją o produkcie dotyczącą bewacyzumabu.

Czas trwania leczenia

Leczenie podtrzymujące po leczeniu pierwszego rzutu w zaawansowanym raku jajnika z mutacją w genach BRCA1/2:

Pacjenci mogą stosować leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby stwierdzonej w badaniach obrazowych, wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub przez okres do 2 lat przy braku radiologicznych dowodów na występowanie choroby po 2 latach leczenia. Pacjenci z częściową odpowiedzią po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia mogą kontynuować je powyżej 2 lat.

Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w HRD-dodatnim zaawansowanym raku jajnika w skojarzeniu z bewacyzumabem:

Pacjenci mogą stosować leczenie produktem Lynparza do czasu wystąpienia progresji choroby stwierdzonej w badaniach obrazowych, wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub przez okres do 2 lat przy braku radiologicznych dowodów na występowanie choroby po 2 latach leczenia. Pacjenci z dowodami na występowanie choroby po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia produktem Lynparza mogą kontynuować je powyżej 2 lat. Należy zapoznać się z informacją o produkcie dotyczącą bewacyzumabu, w której podano zalecany całkowity czas trwania leczenia wynoszący maksymalnie 15 miesięcy, z uwzględnieniem okresów stosowania leku w skojarzeniu z chemioterapią i jako leczenia podtrzymującego.

Pominięcie dawki leku

Jeżeli pacjent pominie dawkę produktu Lynparza, powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.

Dostosowanie dawkowania z powodu działań niepożądanych

Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku.

Zalecana dawka zredukowana wynosi 250 mg (jedna tabletką 150 mg i jedna tabletką 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 500 mg).

W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, zalecane jest jej zmniejszenie do 200 mg (dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg).

Dostosowanie dawkowania w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP3A

Nie zaleca się stosowania olaparybu równolegle z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i należy rozważyć zastosowanie w ich miejsce innych produktów leczniczych. W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie silnego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 100 mg (jedna tabletką 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie umiarkowanego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 150 mg (jedna tabletką 150 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg).

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Lynparza (olaparyb)

Szczególne grupy pacjentów*Osoby w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowywanie dawki początkowej leku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min) zalecana dawka produktu leczniczego Lynparza to 200 mg (dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg).

Produkt leczniczy Lynparza może być podawany u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min) bez zmiany dawki.

Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min), ponieważ bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka nie były badane u tych pacjentów. Produkt leczniczy Lynparza może być zastosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jedynie, jeżeli korzyści przewyższają ryzyko, a wtedy pacjent musi być uważnie obserwowany w zakresie czynności nerek i występowania objawów niepożądanych.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Lynparza może być stosowany u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (A lub B w skali Child-Pugh) bez zmiany dawki (patrz punkt 5.2). Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), jako że bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka leku w tej grupie nie zostały określone.

Pacjenci rasy niekawkaskiej

Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentów rasy niekawkaskiej. Jednakże, nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu ze względu na przynależność etniczną.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Lynparza u dzieci i młodzieży nie zostały określone. Nie są dostępne żadne dane na ten temat.

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.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Karmienie piersią podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku

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.

Przeciwwskazania**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania****Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Lynparza (olaparyb)

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.

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 większa u pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z BRCAm, 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.

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.

Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lynparza występowały żylne powikłania zakrzepowozatorowe, 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 (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej oraz podjąć odpowiednie leczenie. Pacjenci z żylnymi powikłaniami zakrzepowozatorowymi w wywiadzie mogą podlegać większemu ryzyku dalszego występowania tych zdarzeń i powinni być odpowiednio monitorowani.

Zapalenie płuc

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.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Lynparza (olaparyb)

Hepatotoksyczność

Odnotowano przypadki hepatotoksyczności u pacjentów leczonych olaparybem. W razie pojawienia się objawów klinicznych lub oznak wskazujących na hepatotoksyczność należy natychmiast ocenić stan kliniczny pacjenta i oznaczyć parametry czynności wątroby. Jeśli u pacjenta podejrzewa się polekowe uszkodzenie wątroby (PUW), leczenie należy przerwać. W przypadku ciężkiego polekowego uszkodzenia wątroby należy rozważyć zaprzestanie leczenia, kiedy jest to uzasadnione klinicznie.

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.

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.

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.

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”.

Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora

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

10.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkt leczniczy Lynparza jest finansowany ze środków publicznych (MZ 17/06/2024).

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 28. Obecny sposób finansowania komparatora – Lynparza (olaparyb).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Olaparibum	Lynparza, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	05000456031325	1149.0, Olaparyb	9802,00	10586,16	11221,33	11221,33	<1>B.9.FM.; <2>B.50.; <3>B.56.; <4>B.85.	bezpłatny	0
Olaparibum	Lynparza, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	05000456031318	1149.0, Olaparyb	9802,00	10586,16	11221,33	11221,33	<1>B.9.FM.; <2>B.50.; <3>B.56.; <4>B.85.	bezpłatny	0

10.5 Opis komparatora – Avastin (bewacyzumab)

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Avastin z dnia 14 marca 2023 r. (*ChPL Avastin 2023*).

Tabela 29. Opis komparatora – Avastin (bewacyzumab).

Charakterystyka produktu leczniczego – Avastin (bewacyzumab)		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/04/300/001 – 100 mg/4 ml fiolka EU/1/04/300/002 – 400 mg/16 ml fiolka
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu: 12 stycznia 2005 Data przedłużenia pozwolenia: 17 listopada 2014

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Avastin (bewacyzumab)

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	14 marca 2023 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, przeciwciała monoklonalne oraz przeciwciała skoniugowane z cytostatykami
Kod ATC	L01F G01
Dostępne preparaty	Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawartość (stężenie) 100 mg/4 ml (25 mg/ml) Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawartość (stężenie) 400 mg/16 ml (25 mg/ml)
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne
	<u>Mechanizm działania</u>
	Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonna. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza.
	<u>Działanie farmakodynamiczne</u>
	Podanie bewacyzumabu lub macierzystego przeciwciała mysiego w modelach doświadczalnych nowotworów po przeszczepieniach obcogatunkowych u nagich myszy prowadziło do aktywności przeciwnowotworowej o szerokim zakresie w stosunku do ludzkich nowotworów, w tym raka okrężnicy, piersi, trzustki i gruczołu krokowego. Występowało hamowanie progresji zmian przerzutowych i zmniejszenie przepuszczalności naczyń mikrokrążenia.
	Właściwości farmakokinetyczne
	Dane farmakokinetyczne dla bewacyzumabu pochodzą z dziesięciu badań klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z guzami litymi. We wszystkich badaniach bewacyzumab był podawany we wlewie dożylnym. Szybkość wlewu ustalana była w zależności od tolerancji leku przez pacjenta, przy czym początkowy czas trwania wlewu wynosił 90 minut. Farmakokinetyka bewacyzumabu była liniowa w przedziale dawek od 1 do 10 mg/kg.
	<u>Dystrybucja</u>
	Typowa objętość kompartmentu centralnego (Vc) wynosiła 2,73 l oraz 3,28 l odpowiednio dla kobiet i mężczyzn, co stanowi zakres opisany dla IgG oraz innych przeciwciał monoklonalnych. Typowa objętość kompartmentu obwodowego (Vp) wynosiła 1,69 l oraz 2,35 l odpowiednio dla kobiet i mężczyzn, kiedy bewacyzumab był stosowany jednocześnie z lekami przeciwnowotworowymi. Wyniki wskazują również, że po skorygowaniu ze względu na masę ciała, wartość Vc była większa u mężczyzn (+ 20%) niż u kobiet.
	<u>Biotransformacja</u>
	Z oceny metabolizmu bewacyzumabu u królików po podaniu pojedynczej dawki dożylnej leku znakowanego izotopem ¹²⁵ I wynika, że jego profil metaboliczny jest zbliżony do oczekiwanego profilu natywnej cząsteczki IgG, która nie wiąże się z VEGF. Metabolizm i wydalanie bewacyzumabu są

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Avastin (bewacyzumab)

podobne do tych właściwych dla endogennej IgG, tj. następują głównie drogą rozkładu proteolitycznego przez organizm, w tym przez komórki śródbłonna. Nie zależą głównie od wydalania przez nerki lub wątrobę. Związanie się IgG z fragmentem Fc receptora chroni ją przez rozkładem komórkowym i wydłuża okres półtrwania.

Eliminacja

Wartość klirensu wynosiła przeciętnie 0,188 oraz 0,220 l/dobę odpowiednio dla kobiet i mężczyzn. Po skorygowaniu ze względu na masę ciała, klirens bewacyzumabu był większy u mężczyzn (+17%) niż u kobiet. Zgodnie z modelem opartym na dwóch kompartmentach, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 18 dni dla typowej kobiety oraz 20 dni dla typowego mężczyzny.

Małe stężenie albumin oraz duża masa guza są zazwyczaj wskaźnikami ciężkości choroby. Klirens bewacyzumabu był ok. 30% szybszy w przypadku pacjentów z małym stężeniem albumin w surowicy oraz 7 % szybszy w przypadku pacjentów z dużą masą guza w porównaniu do typowych pacjentów z poziomem albumin oraz masą guza w granicach mediany.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

W celu ustalenia wpływu zmiennych demograficznych analizowano farmakokinetykę populacyjną u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. U dorosłych wykazano brak znaczących różnic w farmakokinetyce bewacyzumabu w zależności od wieku.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek: Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę bewacyzumabu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, gdyż nerki nie są głównym organem rozkładającym lub wydalającym bewacyzumab.

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby: Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę bewacyzumabu u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby, gdyż wątroba nie jest głównym organem rozkładającym lub wydalającym bewacyzumab.

Dzieci i młodzież: Farmakokinetykę bewacyzumabu oceniano u 152 dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (od 7 miesięcy do 21 lat, 5,9 do 125 kg) w czterech badaniach klinicznych, przy użyciu modelu farmakokinetyki populacyjnej. Wyniki tych badań wskazują, że klirens i objętość dystrybucji bewacyzumabu były porównywalne u dzieci i młodych dorosłych przy znormalizowaniu wniosków uwzględniając masę ciała, przy czym odnotowano tendencję do zmniejszania się ekspozycji wraz z malejącą masą ciała. Wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę bewacyzumabu, jeśli brano pod uwagę masę ciała.

Farmakokinetyka bewacyzumabu została dobrze scharakteryzowana przy użyciu modelu farmakokinetycznego w populacji pediatrycznej u 70 dzieci w badaniu BO20924 (1,4 do 17,6 lat; 11,6 do 77,5 kg) oraz u 59 pacjentów w badaniu BO25041 (1 do 17 lat; 11,2 do 82,3 kg). W badaniu BO20924 ekspozycja na bewacyzumab była zasadniczo niższa w porównaniu do typowego dorosłego pacjenta przyjmującego taką samą dawkę. W badaniu BO25041, ekspozycja na bewacyzumab była podobna do do typowego dorosłego pacjenta przyjmującego taką samą dawkę. W obu badaniach ekspozycja na bewacyzumab wykazywała tendencję do zmniejszania się wraz ze zmniejszaniem się masy ciała.

Wskazanie

- Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym rakiem piersi.
- Terapia skojarzona bewacyzumabem z kapecytabiną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsianym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Avastin (bewacyzumab)

otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Avastin w skojarzeniu z kapecytabiną.

- Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.
- Bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).
- Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki.
- Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej.
- Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.
- Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, topotekaniem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.
- Bewacyzumab, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekaniem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Dawkowanie

Rak jajnika, rak jajowodu i pierwotny rak otrzewnej

Leczenie pierwszego rzutu: Avastin jest stosowany łącznie z karboplatiną i paklitakselem przez maksymalnie 6 cykli leczenia, a następnie w monoterapii aż do progresji choroby lub przez maksymalnie 15 miesięcy lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, zależnie od tego, które z tych zjawisk wystąpi wcześniej. Zalecana dawka produktu Avastin wynosi 15 mg/kg mc. podawana raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym. Leczenie nawrotu choroby wrażliwej na związki platyny: Avastin jest stosowany w skojarzeniu albo z karboplatiną i gemcytabiną przez 6 do 10 cykli, albo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem przez 6 do 8 cykli, a następnie w monoterapii aż do stwierdzenia progresji choroby. Zalecana dawka produktu Avastin to 15 mg/kg masy ciała raz na 3 tygodnie we wlewie dożylnym. Leczenie nawrotu choroby odpornej na związki platyny: Avastin jest stosowany w skojarzeniu z jednym z następujących leków – paklitakselem, topotekaniem (podawany w odstępach tygodniowych) lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną. Zalecana dawka produktu Avastin wynosi 10 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie w postaci wlewu dożylnego. W

Dawkowanie i sposób podawania

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Avastin (bewacyzumab)

przypadku stosowania produktu Avastin w skojarzeniu z topotekaniem (podawanym w dniach 1-5, co 3 tygodnie), zalecana dawka produktu Avastin wynosi 15 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie w postaci wlewu dożylnego. Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności (patrz punkt 5.1, badanie MO22224).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku: Nie ma potrzeby modyfikowania dawek u pacjentów ≥ 65 lat.

Osoby z zaburzeniem czynności nerek: Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia u osób z zaburzeniem czynności nerek.

Osoby z zaburzeniem czynności wątroby: Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia u osób z zaburzeniem czynności wątroby.

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bewacyzumabu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dostępne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL, ale na tej podstawie nie można ustalić dawkowania. Nie ma wskazań do stosowania bewacyzumabu u dzieci i młodzieży w leczeniu raka okrężnicy, odbytnicy, piersi, płuca, jajnika, jajowodu, otrzewnej, szyjki macicy i nerki.

Sposób podawania

Pierwszą dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. W przypadku, gdy pacjent dobrze tolerował podanie leku, drugą dawkę można podać w postaci 60-minutowego wlewu. Jeżeli i w tym przypadku tolerancja była dobra, kolejne wlewy mogą być podawane w ciągu 30 minut. Nie podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Nie zaleca się zmniejszania dawki leku w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Jeśli jest to wskazane, terapia powinna być trwale przerwana lub odłożona w czasie.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Produktu Avastin nie należy podawać ani mieszać z roztworami glukozy. Produktu leczniczego Avastin nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6 ChPL.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.
- Nadwrażliwość na produkty otrzymywane z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała.
- Cięża (patrz punkt 4.6 ChPL).

Identyfikowalność: W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa i numer serii produktu stosowanego u pacjenta powinny zostać wyraźnie odnotowane.

Perforacje żołądkowo-jelitowe i przetoki (patrz punkt 4.8 ChPL): Podczas terapii produktem Avastin pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia perforacji w obrębie żołądka, jelit i pęcherzyka żółciowego. Proces zapalny wewnątrz jamy brzusznej może być czynnikiem ryzyka perforacji żołądkowo-jelitowej u pacjentów z rozsianym rakiem okrężnicy lub odbytnicy, w związku z czym należy zachować ostrożność podczas podawania leku tej grupie chorych. Wcześniejsza radioterapia jest czynnikiem ryzyka dla perforacji żołądkowo-jelitowych u pacjentek leczonych produktem Avastin z powodu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy, wszystkie pacjentki z perforacjami żołądkowo-jelitowymi były uprzednio poddawane radioterapii. Należy zakończyć terapię w przypadku wystąpienia u pacjenta perforacji żołądkowo-jelitowej.

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Avastin (bewacyzumab)

Przetoki pomiędzy układem pokarmowym a pochwą w badaniu GOG-0240: Pacjentki leczone produktem Avastin z powodu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy są narażone na większe ryzyko powstawania przetoki pomiędzy pochwą a przewodem pokarmowym. Uprzednia radioterapia jest istotnym czynnikiem ryzyka powstawania przetok pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą. Wszystkie pacjentki z przetokami pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą były uprzednio poddawane radioterapii. Wznowa nowotworu w obszarach poddawanych radioterapii jest dodatkowym istotnym czynnikiem ryzyka powstawania przetok pomiędzy przewodem pokarmowym a pochwą.

Przetoki inne niż żołądkowo-jelitowe (patrz punkt 4.8 ChPL): Pacjenci leczeni produktem Avastin mogą być narażeni na zwiększone ryzyko powstawania przetok. Należy całkowicie zaprzestać podawania produktu Avastin, jeśli u pacjenta rozwinie się przetoka tchawiczo-przełykowa lub jakakolwiek przetoka 4. stopnia [w/g klasyfikacji US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Toxicity (NCI-CTCAE) wersja 3.0]. Dostępne są nieliczne dane dotyczące nieprzerwanego stosowania produktu Avastin u pacjentów z innymi rodzajami przetok. W przypadkach stwierdzenia wewnętrznej przetoki, poza przewodem pokarmowym, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Avastin.

Komplikacje w gojeniu ran (patrz punkt 4.8): Produkt Avastin może mieć niekorzystny wpływ na proces gojenia ran. Donoszono o przypadkach komplikacji w gojeniu ran o ciężkim przebiegu, włączając komplikacje związane z zespoleniami, w tym zakończone zgonem. Terapii produktem Avastin nie należy rozpoczynać w okresie krótszym niż 28 dni po większym zabiegu chirurgicznym lub do momentu całkowitego wygojenia się ran po zabiegu. U pacjentów, u których wystąpiło utrudnione gojenie ran w trakcie terapii, podawanie leku powinno być wstrzymane do momentu całkowitego wygojenia ran. Terapia powinna być wstrzymana w związku z operacjami planowanymi.

U chorych przyjmujących Avastin zgłaszano rzadkie przypadki martwiczego zapalenia powięzi, w tym zakończone zgonem. Zdarzenie to jest zazwyczaj wtórne do powikłanego gojenia ran, perforacji układu pokarmowego lub powstania przetoki. U chorych, u których wystąpiło martwicze zapalenie powięzi, należy przerwać terapię produktem Avastin i wdrożyć niezwłocznie odpowiednie leczenie.

Nadciśnienie (patrz punkt 4.8 ChPL): Obserwowano zwiększoną częstość występowania nadciśnienia u pacjentów leczonych produktem Avastin. Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że częstość występowania nadciśnienia jest zależna od dawki leku. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Avastin należy odpowiednio kontrolować istniejące już uprzednio nadciśnienie tętnicze. Nie ma danych dotyczących wpływu produktu Avastin w grupie pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem w chwili rozpoczęcia terapii. Generalnie zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego podczas terapii.

W większości przypadków nadciśnienie było odpowiednio kontrolowane standardowymi metodami leczenia nadciśnienia, odpowiednimi dla sytuacji danego pacjenta. U pacjentów otrzymujących schematy chemioterapii zawierające cisplatynę, nie zaleca się do leczenia nadciśnienia tętniczego stosowania leków moczopędnych. W przypadku, gdy nie udaje się uzyskać kontroli nadciśnienia, lub u pacjenta rozwinie się przełom nadciśnieniowy lub encefalopatia nadciśnieniowa, należy trwale przerwać stosowanie produktu Avastin.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES) (patrz punkt 4.8 ChPL): Rzadko donoszono o rozwijaniu się u pacjentów leczonych produktem Avastin objawów podmiotowych i przedmiotowych odpowiadających zespołowi tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES), rzadkiej choroby neurologicznej, która może między innymi dawać następujące objawy: napady drgawkowe, bóle głowy, zmianę stanu psychicznego, zaburzenia widzenia lub ślepotę korową, z towarzyszącym nadciśnieniem lub bez. Rozpoznanie PRES należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu, zwłaszcza metodą rezonansu magnetycznego (MRI). U osób z PRES zaleca się stosowanie leczenia określonych objawów, w tym kontrolę nadciśnienia, jak również odstawienie produktu Avastin. Nie zbadano bezpieczeństwa ponownego rozpoczęcia leczenia produktem Avastin u pacjentów, którzy przeżyli wcześniej PRES.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Avastin (bewacyzumab)

Białkomoc (patrz punkt 4.8 ChPL): U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie zwiększa się ryzyko wystąpienia białkomoczu podczas terapii produktem Avastin. Z danych wynika, że występowanie proteinurii wszystkich stopni (w/g klasyfikacji US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events Toxicity [NCI-CTCAE v.3]), może być zależne od dawki produktu Avastin. Zaleca się kontrolę białkomoczu, z użyciem testów paskowych, przed rozpoczęciem i w trakcie terapii. Lek należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi białkomoczu stopnia 4. (zespół nerczycowy) (NCI-CTCAE v.3).

Zakrzepica zatorowa tętnic (patrz punkt 4.8 ChPL): W badaniach klinicznych częstość występowania zakrzepów z zatorami w obrębie tętnic, włączając w to incydenty naczyniowo-mózgowe (ang. *Cerebrovascular Accidents*- CVAs), przemijające napady niedokrwienne mózgu (ang. *Transient Ischaemic Attacks* - TIAs) i zawał mięśnia sercowego (ang. *Myocardial Infarctions*- MIs), była zwiększona u pacjentów leczonych produktem Avastin w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię.

Występowanie tętniczej zakrzepicy zatorowej lub cukrzycy w wywiadzie lub wiek powyżej 65 lat u pacjentów przyjmujących Avastin z chemioterapią, jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepów z zatorami w obrębie tętnic w trakcie terapii. Należy zatem zachować ostrożność podczas leczenia tych grup pacjentów.

Leczenie produktem Avastin należy całkowicie przerwać u pacjentów, u których wystąpi zakrzepica zatorowa tętnic.

Zakrzepica zatorowa żył (patrz punkt 4.8 ChPL): U pacjentów leczonych produktem Avastin może wystąpić zwiększone ryzyko żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zatorowości płucnej. Pacjentki leczone produktem Avastin w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną z powodu przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy mogą być narażone na większe ryzyko wystąpienia zakrzepicy zatorowej żył. U pacjentów z zagrażającymi życiu (stopień 4) zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi, w tym zatorowością płucną (NCI-CTCAE v.3), należy przerwać stosowanie produktu Avastin. Pacjentów z zaburzeniami zakrzepowo-zatorowymi stopnia 3 lub niższego należy dokładnie kontrolować (NCICTCAE v.3).

Krwotoki: U pacjentów przyjmujących produkt Avastin występuje zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoków, szczególnie krwotoków zależnych od guza. Avastin należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których wystąpi krwawienie stopnia 3. lub 4. w trakcie terapii (NCI-CTCAE v.3) (patrz punkt 4.8 ChPL).

Pacjenci z nieleczonymi przerzutami do OUN byli rutynowo wyłączani z badań klinicznych produktu Avastin w oparciu o badania obrazowe lub objawy kliniczne. Dlatego ryzyko krwawienia do OUN u takich pacjentów nie było ocenione w prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjenci powinni być kontrolowani w kierunku objawów krwawienia do OUN i terapia preparatem Avastin powinna być przerwana w przypadku krwawienia wewnątrzczaszkowego.

Nie ma danych dotyczących profilu bezpieczeństwa produktu Avastin u pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną, nabytą koagulopatią lub u pacjentów otrzymujących pełne dawki leków przeciwzakrzepowych z powodu zakrzepicy zatorowej przed rozpoczęciem terapii produktem Avastin, jako że pacjenci ci byli wyłączeni z badań klinicznych. Dlatego też należy zachować ostrożność przed rozpoczęciem leczenia w tej grupie pacjentów. Niemniej, pacjenci, u których wystąpi zakrzepica żylna, nie mają zwiększonego ryzyka krwawień w stopniu 3 lub wyższym podczas jednoczesnego podawania w pełnej dawce warfaryny i produktu Avastin (NCI-CTCAE v.3).

Krwotok płucny/krwioplucie: U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca przyjmujących produkt Avastin istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich, w niektórych przypadkach śmiertelnych, krwotoków płucnych/krwioplucia. Pacjenci z przebytymi ostatnio krwotokami płucnymi/krwiopluciem (> 2,5 ml czerwonej krwi), nie powinni przyjmować produktu Avastin.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Avastin (bewacyzumab)

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy: Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Avastin należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Zastoinowa niewydolność serca (ang. Congestive Heart Failure - CHF) (patrz punkt 4.8 ChPL): W badaniach klinicznych obserwowano objawy wskazujące na zastoinową niewydolność serca. Zdarzenia tego typu obejmowały od bezobjawowego zmniejszenia frakcji wyrzutowej komory lewej do objawowej zastoinowej niewydolności serca, wymagającej leczenia lub hospitalizacji. Należy zachować ostrożność podczas leczenia produktem Avastin pacjentów z klinicznie istotną chorobą sercowo-naczyniową, taką jak występująca wcześniej choroba wieńcowa lub zastoinowa niewydolność serca.

Większość pacjentów, u których wystąpiła zastoinowa niewydolność serca, miała raka piersi z przerzutami i otrzymywała wcześniej antracykliny, została poddana wcześniej radioterapii lewej ściany klatki piersiowej lub były obecne inne czynniki ryzyka wystąpienia zastoinowej niewydolności serca.

U pacjentów w badaniu AVF3694g leczonych antracyklinami, którzy uprzednio nie otrzymywali antracyklin, nie obserwowano zwiększenia częstości występowania zastoinowej niewydolności serca dowolnego stopnia w grupie leczonej antracykliną z bewacyzumabem w porównaniu do grupy leczonej wyłącznie antracyklinami. Zastoinowa niewydolność serca stopnia co najmniej 3. występowała nieco częściej u pacjentów otrzymujących bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią niż u pacjentów leczonych wyłącznie chemioterapią. Obserwacja ta jest spójna z danymi z innych badań z udziałem pacjentów z rozsianym rakiem piersi, którzy nie otrzymywali równocześnie antracyklin (NCI-CTCAE v.3) (patrz punkt 4.8 ChPL).

Neutropenia i infekcje (patrz punkt 4.8 ChPL): U pacjentów otrzymujących niektóre rodzaje chemioterapii toksyczne dla szpiku jednocześnie z produktem Avastin obserwowano częstsze występowanie ciężkiej neutropenii, gorączki neutropenicznej (w tym również przypadków śmiertelnych) oraz infekcji z lub bez ciężkiej neutropenii w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko chemioterapię. Dotyczyło to przede wszystkim schematów zawierających pochodne platyny lub taksany stosowanych w leczeniu chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, raka piersi z przerzutami oraz schematu zawierającego paklitaksel i topotekan stosowanego u chorych na przetrwałego, nawrotowego lub przerzutowego raka szyjki macicy.

Reakcje nadwrażliwości (w tym wstrząs anafilaktyczny)/reakcje podczas wlewu (patrz punkt 4.8 ChPL): Istnieje ryzyko wystąpienia u pacjentów reakcji nadwrażliwości/reakcji podczas wlewu (w tym wstrząsu anafilaktycznego). Zaleca się uważne obserwowanie chorych podczas podania bewacyzumabu, tak jak w przypadku innych leczniczych humanizowanych przeciwciał monoklonalnych. Jeśli taka reakcja wystąpi należy przerwać podanie i włączyć odpowiednie terapie. Systematyczna premedykacja nie jest zalecana.

Martwica kości szczęki lub żuchwy (patrz punkt 4.8 ChPL): Wśród pacjentów z chorobą nowotworową leczonych produktem Avastin obserwowano przypadki martwicy kości szczęki lub żuchwy, większość z tych pacjentów była leczona równocześnie lub w przeszłości bisfosfonianami w postaci dożylniej. Stosowanie bisfosfonianów jest uznanym czynnikiem ryzyka wystąpienia martwicy kości szczęki lub żuchwy. Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego lub sekwencyjnego stosowania produktu Avastin i bisfosfonianów w postaci dożylniej. Inwazyjne procedury dentystryczne uznaje się za dodatkowy czynnik ryzyka. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Avastin należy rozważyć badanie stomatologiczne i odpowiednie zabiegi profilaktyczne. U pacjentów wcześniej leczonych lub w trakcie leczenia bisfosfonianami w postaci dożylniej należy, o ile to możliwe, unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.

Stosowanie do ciała szklatego gałki ocznej: Avastin nie jest wytwarzany do podawania do ciała szklatego gałki ocznej.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Charakterystyka produktu leczniczego – Avastin (bewacyzumab)

<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania komparatora</p>	<p>Zaburzenia oka: Donoszono o pojedynczych przypadkach oraz seriach ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących oka, zgłaszanych po niezgodnym z rejestracją podaniu produktu Avastin do ciała szklistego gałki ocznej z fiolek przeznaczonych do zastosowania dożylnego u chorych na raka. Do tych działań niepożądanych należało: zakaźne zapalenie struktur wewnętrznych oka, zapalenie wewnątrzgałkowe, takie jak jałowe wewnętrzne zapalenie oka, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała szklistego, odwarstwienie siatkówki, przedarcie warstwy barwnikowej siatkówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, krwawienie wewnątrzgałkowe, takie jak krwotok do ciała szklistego lub krwotok siatkówkowy, krwawienie spojówkowe. Niektóre z powyższych działań spowodowały utratę wzroku różnego stopnia, łącznie z trwałą ślepotą.</p> <p>Zaburzenia ogólnoustrojowe po zastosowaniu do ciała szklistego oka: Terapia anti-VEGF (VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń) zastosowana do ciała szklistego gałki ocznej może powodować zmniejszenie stężenia krążącego VEGF. Po zastosowaniu inhibitorów VEGF we wstrzyknięciu do ciała szklistego gałki ocznej zgłaszano przypadki ogólnoustrojowych działań niepożądanych, w tym krwawienia nietoczące gałki ocznej oraz epizody tętnicznej zakrzepicy zatorowej.</p> <p>Niewydolność jajników/płodność: Avastin może upośledzać płodność kobiety (patrz punkty 4.6 i 4.8 ChPL). Dlatego też przed zastosowaniem produktu Avastin u kobiety w wieku rozrodczym należy przedyskutować z pacjentką sposoby zachowania płodności.</p> <p>Ważne informacje o niektórych składnikach produktu leczniczego Avastin Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.</p> <p>Nie wstrząsać fiolką.</p> <p>Podawanie produktu Avastin musi być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p>
---	--

10.5.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie produkty lecznicze zawierające substancję czynną bewacyzumab są finansowane ze środków publicznych (MZ 17/06/2024).

Tabela 30. Obecny sposób finansowania komparatora – bewacyzumab.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	
Bewacyzumab	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05901797710989	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała	1680,00	1814,40	1923,26	1923,26	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0	C56, C57, C48**

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	
				monoklonalne - bewacyzumab								
Bewacyzumab	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05901797710972	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	420,00	453,60	480,82	480,82	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08436596260047	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1700,00	1836,00	1946,16	1946,16	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08436596260030	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	425,00	459,00	486,54	486,54	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	1 fiol.po 4 ml	05909990010486	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1085,00	1171,80	1242,11	486,54	<1>C.82.b.	bezpłatny	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml	1 fiol.po 16 ml	05909990010493	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	4340,00	4687,20	4968,43	1946,16	C.82.b.	bezpłatny	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08715131021870	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	2005,40	2165,83	2295,78	1946,16	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Mvasi, koncentrat do sporządzania	1 fiol.a 4 ml	08715131021863	1095.0, Leki p-nowotworowe,	501,35	541,46	573,94	486,54	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.;	bezpłatny	0	C56, C57, C48**

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 25 mg/ml							<3>C.82.c.; <4>C.82.d.			
Bevacizumabum	Oyavas, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05909991451349	1095.0, Leki pnowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1690,00	1825,20	1934,71	1934,71	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Oyavas, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05909991451332	1095.0, Leki pnowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	422,50	456,30	483,68	483,68	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Vegzelma, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05996537007047	1095.0, Leki pnowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1100,00	1188,00	1259,28	1259,28	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Vegzelma, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05996537008044	1095.0, Leki pnowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	275,00	297,00	314,82	314,82	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Alymsys, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08436596260047	1095.0, Leki pnowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1700,00	1836,00	1946,16	1946,16	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Alymsys, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08436596260030	1095.0, Leki pnowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	425,00	459,00	486,54	486,54	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	0	C56, C57, C48**

** Załącznik C.82.a

1. w leczeniu dorosłych pacjentów z noworozpoznanym zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

a. w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub w monoterapii:

- 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 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO.

Leczenie trwa do wyczerpania 18 cykli albo do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie leczenia. albo

b. w skojarzeniu z olaparybem:

- stopień zaawansowania FIGO IV lub III, niezależnie od choroby resztkowej, wyłącznie u chorych z mutacją w genach *BRCA1/2* lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD),
- niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z wyjątkiem chemioterapii przedoperacyjnej,
- stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO.

Leczenie trwa do wyczerpania 22 cykli albo do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie leczenia. albo

2. w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej a. w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem:

- niestosowanie wcześniejszego leczenia bewacyzumabem ani innych inhibitorów lub leków działających na receptor dla VEGF,
- stan sprawności ogólnej w stopniach 0- 2 według klasyfikacji Zubroda-WHO.

Leczenie jest prowadzone zgodnie z ChPL do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie leczenia. albo

3. w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej a. w skojarzeniu z paklitakselem, topotekaniem inj. lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną:

- niestosowanie wcześniejszego leczenia bewacyzumabem ani innych inhibitorów lub leków działających na receptor dla VEGF,
- stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO.

Leczenie jest prowadzone zgodnie z ChPL do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie leczenia.

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

10.6 Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworu złośliwego jajowodu, pierwotnego nowotworu złośliwego otrzewnej

Tabela 31. Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworu złośliwego jajowodu, pierwotnego nowotworu złośliwego otrzewnej w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48)” (załącznik B.50 do MZ 17/06/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Niraparibum	Zejula, kaps. twarde, 100 mg	56 szt.	05909991425487	1236.0, Niraparyb	17605,00	19013,40	20154,20	20154,20	B.50.	bezpłatny	0
Niraparibum	Zejula, kaps. twarde, 100 mg	84 szt.	05909991425494	1236.0, Niraparyb	26407,50	28520,10	30231,31	30231,30	B.50.	bezpłatny	0
Olaparibum	Lynparza, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	05000456031325	1149.0, Olaparyb	9802,00	10586,16	11221,33	11221,33	<1>B.9.FM.; <2>B.50.; <3>B.56.; <4>B.85.	bezpłatny	0
Olaparibum	Lynparza, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	05000456031318	1149.0, Olaparyb	9802,00	10586,16	11221,33	11221,33	<1>B.9.FM.; <2>B.50.; <3>B.56.; <4>B.85.	bezpłatny	0

Tabela 32. Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworu złośliwego jajowodu, pierwotnego nowotworu złośliwego otrzewnej w ramach katalogu chemioterapii (MZ 17/06/2024).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do	1 fiol.po 10 ml	05909990946983	1003.0, Bleomycinum	103,40	111,67	118,37	118,37	C.3.	bezpłatny	0	C56, C48

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
Carboplatinum	sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	238,00	257,04	272,46	272,46	C.6.	bezpłatny	0	C56, C48
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	37,00	39,96	42,36	42,36	C.6.	bezpłatny	0	C56, C48
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0	C56, C48
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	16,90	18,25	19,34	15,07	C.6.	bezpłatny	0	C56, C48
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	158,00	170,64	180,88	180,88	C.6.	bezpłatny	0	C56, C48
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,80	24,62	26,10	15,07	C.6.	bezpłatny	0	C56, C48
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe,	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	42,50	45,90	48,65	45,22	C.6.	bezpłatny	0	C56, C48

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml											
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	129,00	139,32	147,68	135,66	C.6.	bezpłatny	0	C56, C48
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	173,00	186,84	198,05	180,88	C.6.	bezpłatny	0	C56, C48
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	45,22	C.6.	bezpłatny	0	C56, C48
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	135,66	C.6.	bezpłatny	0	C56, C48
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	22,50	24,30	25,76	15,07	C.6.	bezpłatny	0	C56, C48
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	180,88	C.6.	bezpłatny	0	C56, C48
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	1005.0, Carboplatinum	38,80	41,90	44,42	44,42	C.6.	bezpłatny	0	C56, C48

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
	wstrzykiwań, 10 mg/ml											
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0	C56, C48
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	1005.0, Carboplatinum	23,00	24,84	26,33	15,07	C.6.	bezpłatny	0	C56, C48
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	05909990345618	1099.0, Chlorambucilum	71,00	76,68	81,28	81,28	C.8.	bezpłatny	0	C56
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	66,00	71,28	75,56	75,56	C.11.	bezpłatny	0	C56, C48
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	8,36	9,03	9,57	7,56	C.11.	bezpłatny	0	C56, C48
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0	C56, C48
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,00	8,64	9,18	7,56	C.11.	bezpłatny	0	C56, C48
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	58,00	62,64	66,40	66,40	C.11.	bezpłatny	0	C56, C48

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
Cisplatinum	roztworu do infuzji, 1 mg/ml Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0	C56, C48
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	58,26	C.13.	bezpłatny	0	C56, C48
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	11,65	C.13.	bezpłatny	0	C56, C48
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0	C56, C48
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	168,00	181,44	192,33	183,16	C.16.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	1012.0, Dacarbazinum	160,00	172,80	183,17	183,16	C.16.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	1012.0, Dacarbazinum	320,00	345,60	366,34	366,32	C.16.	bezpłatny	0	C56, C57, C48

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
Dacarbazinum	wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	1012.0, Dacarbazinum	80,00	86,40	91,58	91,58	C.16.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 16 ml	05909990850280	1013.0, Docetaxelum	400,00	432,00	457,92	274,72	C.19.	bezpłatny	0	C56, C48
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990777006	1013.0, Docetaxelum	50,00	54,00	57,24	34,34	C.19.	bezpłatny	0	C56, C48
Docetaxelum	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 8 ml	05909990777020	1013.0, Docetaxelum	200,00	216,00	228,96	137,36	C.19.	bezpłatny	0	C56, C48
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990994557	1013.0, Docetaxelum	30,00	32,40	34,34	34,34	C.19.	bezpłatny	0	C56, C48
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909990994564	1013.0, Docetaxelum	120,00	129,60	137,38	137,36	C.19.	bezpłatny	0	C56, C48
Docetaxelum	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 8 ml	05909990994601	1013.0, Docetaxelum	240,00	259,20	274,75	274,72	C.19.	bezpłatny	0	C56, C48

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
	roztworu do infuzji, 20 mg/ml											
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	1014.1, Doxorubicinum	34,00	36,72	38,92	38,92	C.20.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,12	10,93	11,59	7,78	C.20.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,00	8,64	9,18	7,78	C.20.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	1014.1, Doxorubicinum	76,00	82,08	87,00	77,84	C.20.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	1014.1, Doxorubicinum	152,00	164,16	174,01	155,68	C.20.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	1014.1, Doxorubicinum	38,00	41,04	43,50	38,92	C.20.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	112,00	120,96	128,22	128,22	C.20.	bezpłatny	0	C56, C57, C48

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	9,40	10,15	10,76	7,78	C.20.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	57,00	61,56	65,25	65,25	C.20.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Doxorubicini hydrochloridum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05055565781623	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	930,00	1004,40	1064,66	1064,66	C.22.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66	C.22.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990983032	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	2325,00	2511,00	2661,66	2661,65	C.22.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	42,00	45,36	48,08	38,92	C.20.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	1015.0, Epirubicinum	500,00	540,00	572,40	526,60	C.23.	bezpłatny	0	C56, C57, C48

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
Epirubicini hydrochloridum	sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	1015.0, Epirubicinum	125,00	135,00	143,10	131,65	C.23.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	1015.0, Epirubicinum	25,00	27,00	28,62	26,33	C.23.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	1015.0, Epirubicinum	250,00	270,00	286,20	263,30	C.23.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	1015.0, Epirubicinum	115,00	124,20	131,65	131,65	C.23.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	1015.0, Epirubicinum	23,00	24,84	26,33	26,33	C.23.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	1015.0, Epirubicinum	230,00	248,40	263,30	263,30	C.23.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0	C56, C57, C48

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	38,00	41,04	43,50	32,00	C.24.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	76,00	82,08	87,00	63,99	C.24.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	11,40	12,31	13,05	8,00	C.24.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	27,90	30,13	31,94	31,94	C.24.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	55,90	60,37	63,99	63,99	C.24.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990450633	1018.0, Fluorouracilum	13,49	14,57	15,44	13,18	C.26.	bezpłatny	0	C56, c57
Fluorouracilum	5-Fluorouracil - Ebewe, roztwór	1 fiol.po 100 ml	05909990336258	1018.0, Fluorouracilum	67,00	72,36	76,70	65,90	C.26.	bezpłatny	0	C56, C57

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
Fluorouracilum	do wstrzykiwań i infuzji, 500 mg Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990774784	1018.0, Fluorouracilum	5,60	6,05	6,59	6,59	C.26.	bezpłatny	0	C56, C57
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990774807	1018.0, Fluorouracilum	56,00	60,48	64,11	64,11	C.26.	bezpłatny	0	C56, C57
Fluorouracilum	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	05909990774791	1018.0, Fluorouracilum	11,20	12,10	12,82	12,82	C.26.	bezpłatny	0	C56, C57
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990477814	1018.0, Fluorouracilum	6,90	7,45	7,99	6,59	C.26.	bezpłatny	0	C56, C57
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990478019	1018.0, Fluorouracilum	67,00	72,36	76,70	65,90	C.26.	bezpłatny	0	C56, C57
Fluorouracilum	Fluorouracil medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990477913	1018.0, Fluorouracilum	13,30	14,36	15,23	13,18	C.26.	bezpłatny	0	C56, C57
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990976089	1020.0, Gemcitabinum	75,00	81,00	85,86	85,86	C.28.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do	1 fiol.po 2 ml	05909990976072	1020.0, Gemcitabinum	16,50	17,82	18,89	18,89	C.28.	bezpłatny	0	C56, C57, C48

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
Gemcitabinum	infuzji, 100 mg/ml Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990976102	1020.0, Gemcitabinum	150,00	162,00	171,72	171,72	C.28.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990871032	1020.0, Gemcitabinum	95,00	102,60	108,76	94,45	C.28.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990870998	1020.0, Gemcitabinum	25,00	27,00	28,62	18,89	C.28.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990871049	1020.0, Gemcitabinum	190,00	205,20	217,51	188,90	C.28.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	111,50	120,42	127,65	115,34	C.31.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, Ifosfamidum	201,50	217,62	230,68	230,68	C.31.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05055565731345	1025.0, Irinotecanum	150,00	162,00	171,72	145,39	C.35.	bezpłatny	0	C56, C48
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 2 ml	05055565731321	1025.0, Irinotecanum	20,00	21,60	22,90	19,39	C.35.	bezpłatny	0	C56, C48

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
	roztworu do infuzji, 20 mg/ml											
Irinotecanum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05055565731352	1025.0, Irinotecanum	250,00	270,00	286,20	242,32	C.35.	bezpłatny	0	C56, C48
Irinotecanum trihydricum	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05055565731338	1025.0, Irinotecanum	50,00	54,00	57,24	48,46	C.35.	bezpłatny	0	C56, C48
Irinotecanum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990796946	1025.0, Irinotecanum	127,00	137,16	145,39	145,39	C.35.	bezpłatny	0	C56, C48
Irinotecanum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	05909990726943	1025.0, Irinotecanum	18,80	20,30	21,52	19,39	C.35.	bezpłatny	0	C56, C48
Irinotecanum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990796953	1025.0, Irinotecanum	200,00	216,00	228,96	228,96	C.35.	bezpłatny	0	C56, C48
Irinotecanum trihydricum	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990726950	1025.0, Irinotecanum	41,50	44,82	47,51	47,51	C.35.	bezpłatny	0	C56, C48
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do	1 fiol.po 50 ml	05909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	350,00	378,00	400,68	300,51	C.41.	bezpłatny	0	C56, C57, C48

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
	infuzji, 100 mg/ml											
Methotrexatum	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991333447	1028.2, Methotrexatum inj.	262,50	283,50	300,51	300,51	C.41.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990874361	1032.0, Paclitaxelum	46,70	50,44	53,46	53,46	C.47.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990874385	1032.0, Paclitaxelum	62,40	67,39	71,43	71,43	C.47.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990874347	1032.0, Paclitaxelum	23,50	25,38	26,90	20,61	C.47.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Paclitaxelum	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990874408	1032.0, Paclitaxelum	125,00	135,00	143,10	143,10	C.47.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 16,7 ml	05909990018390	1032.0, Paclitaxelum	100,00	108,00	114,48	68,69	C.47.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 25 ml	05909990018406	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	103,04	C.47.	bezpłatny	0	C56, C57, C48

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
	roztworu do infuzji, 6 mg/ml											
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990018383	1032.0, Paclitaxelum	30,00	32,40	34,34	20,61	C.47.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Paclitaxelum	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990018420	1032.0, Paclitaxelum	300,00	324,00	343,44	206,07	C.47.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	05909990840274	1032.0, Paclitaxelum	60,00	64,80	68,69	68,69	C.47.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990840267	1032.0, Paclitaxelum	23,50	25,38	26,90	20,61	C.47.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990840281	1032.0, Paclitaxelum	135,00	145,80	154,55	154,55	C.47.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991037093	1032.0, Paclitaxelum	240,00	259,20	274,75	274,75	C.47.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Paclitaxelum	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 25 ml	05909991037086	1032.0, Paclitaxelum	67,50	72,90	77,27	77,27	C.47.	bezpłatny	0	C56, C57, C48

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie łącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
	roztworu do infuzji, 6 mg/ml											
Topotecanum	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	05909990984756	1038.1, Topotecanum inj.	65,00	70,20	74,41	74,41	C.57.2.	bezpłatny	0	C56, C48
Topotecanum	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	05909990984770	1038.1, Topotecanum inj.	260,00	280,80	297,65	297,64	C.57.2.	bezpłatny	0	C56, C48
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	33,23	35,89	38,04	30,60	C.61.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	133,64	144,33	152,99	152,99	C.61.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 szt.	05909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	156,81	169,35	179,52	133,25	C.63.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Vinorelbinum	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 szt.	05909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	235,21	254,03	269,27	199,88	C.63.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 1 ml	05909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	200,00	216,00	228,96	228,96	C.63.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Vinorelbinum	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.po 5 ml	05909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1000,00	1080,00	1144,80	1144,80	C.63.	bezpłatny	0	C56, C57, C48

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	05909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	30,00	32,40	34,34	22,90	C.63.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	150,00	162,00	171,72	114,50	C.63.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05909991314439	1042.1, Vinorelbinum inj	20,00	21,60	22,90	22,90	C.63.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Vinorelbinum	Vinorelbine Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991314446	1042.1, Vinorelbinum inj	100,00	108,00	114,48	114,48	C.63.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	05909991402365	1042.2, Vinorelbinum p.o.	116,40	125,71	133,25	133,25	C.63.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	05909991402389	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,60	188,57	199,89	199,88	C.63.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Vinorelbinum	Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva, kaps. miękkie, 80 mg	1 kaps.	05909991402402	1042.2, Vinorelbinum p.o.	465,60	502,85	533,02	533,00	C.63.	bezpłatny	0	C56, C57, C48
Bewacyzumab	Abeymy, koncentrat do	1 fiol.a 16 ml	05901797710989	1095.0, Leki p-nowotworowe,	1680,00	1814,40	1923,26	1923,26	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.;	bezpłatny	0	C56, C57, C48**

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
	sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml			przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab					<3>C.82.c.; <4>C.82.d.			
Bewacyzumab	Abevmy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05901797710972	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	420,00	453,60	480,82	480,82	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08436596260047	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1700,00	1836,00	1946,16	1946,16	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08436596260030	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	425,00	459,00	486,54	486,54	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4 ml	1 fiol.po 4 ml	05909990010486	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1085,00	1171,80	1242,11	486,54	<1>C.82.b.	bezpłatny	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16 ml	1 fiol.po 16 ml	05909990010493	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	4340,00	4687,20	4968,43	1946,16	C.82.b.	bezpłatny	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Mvasi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08715131021870	1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	2005,40	2165,83	2295,78	1946,16	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Mvasi, koncentrat do sporządzania	1 fiol.a 4 ml	08715131021863	1095.0, Leki p-nowotworowe,	501,35	541,46	573,94	486,54	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.;	bezpłatny	0	C56, C57, C48**

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
	roztworu do infuzji, 25 mg/ml			przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab					<3>C.82.c.; <4>C.82.d.			
Bevacizumabum	Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05909991451349	1095.0, Leki pnowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1690,00	1825,20	1934,71	1934,71	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Oyavas, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05909991451332	1095.0, Leki pnowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	422,50	456,30	483,68	483,68	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	05996537007047	1095.0, Leki pnowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1100,00	1188,00	1259,28	1259,28	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Vegzelma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	05996537008044	1095.0, Leki pnowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	275,00	297,00	314,82	314,82	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	08436596260047	1095.0, Leki pnowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	1700,00	1836,00	1946,16	1946,16	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0	C56, C57, C48**
Bevacizumabum	Alymsys, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	08436596260030	1095.0, Leki pnowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab	425,00	459,00	486,54	486,54	<1>C.82.a.; <2>C.82.b.; <3>C.82.c.; <4>C.82.d.	bezpłatny	0	C56, C57, C48**
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 100 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719350	1080.0, Temozolomidum	200,00	216,00	228,96	194,60	C.64.	bezpłatny	0	C48*

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 140 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719367	1080.0, Temozolomidum	300,00	324,00	343,44	272,44	C.64.	bezpłatny	0	C48*
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 180 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719374	1080.0, Temozolomidum	400,00	432,00	457,92	350,28	C.64.	bezpłatny	0	C48*
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 20 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719343	1080.0, Temozolomidum	40,00	43,20	45,79	38,92	C.64.	bezpłatny	0	C48*
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 250 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719381	1080.0, Temozolomidum	550,00	594,00	629,64	486,50	C.64.	bezpłatny	0	C48*
Temozolomidum	Temozolomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	5 szt. (saszetka)	05055565719336	1080.0, Temozolomidum	10,00	10,80	11,45	9,73	C.64.	bezpłatny	0	C48*
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991438449	1080.0, Temozolomidum	208,33	225,00	238,50	194,60	C.64.	bezpłatny	0	C48*
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991438456	1080.0, Temozolomidum	291,67	315,00	333,90	272,44	C.64.	bezpłatny	0	C48*
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991438463	1080.0, Temozolomidum	375,00	405,00	429,30	350,28	C.64.	bezpłatny	0	C48*
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991438432	1080.0, Temozolomidum	41,67	45,00	47,70	38,92	C.64.	bezpłatny	0	C48*
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991438470	1080.0, Temozolomidum	520,83	562,50	596,25	486,50	C.64.	bezpłatny	0	C48*

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
Temozolomidum	Temozolomide Glenmark, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991438401	1080.0, Temozolomidum	10,42	11,25	11,93	9,73	C.64.	bezpłatny	0	C48*
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 100 mg	5 szt.	05909991288006	1080.0, Temozolomidum	170,00	183,60	194,62	194,60	C.64.	bezpłatny	0	C48*
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 140 mg	5 szt.	05909991288037	1080.0, Temozolomidum	238,00	257,04	272,46	272,44	C.64.	bezpłatny	0	C48*
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 180 mg	5 szt.	05909991288068	1080.0, Temozolomidum	306,00	330,48	350,31	350,28	C.64.	bezpłatny	0	C48*
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 20 mg	5 szt.	05909991287979	1080.0, Temozolomidum	34,00	36,72	38,92	38,92	C.64.	bezpłatny	0	C48*
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 250 mg	5 szt.	05909991288099	1080.0, Temozolomidum	425,00	459,00	486,54	486,50	C.64.	bezpłatny	0	C48*
Temozolomidum	Temozolomide Sun, kapsułki twarde, 5 mg	5 szt.	05909991287948	1080.0, Temozolomidum	8,50	9,18	9,73	9,73	C.64.	bezpłatny	0	C48*
Imatinibum	Imatinib Accord, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05055565726983	1064.1, Imatynib -2	200,00	216,00	228,96	228,96	<1>C.70.a.; <2>C.70.b.; <3>C.70.c.; <4>C.70.d.	bezpłatny	0	C48
Imatinibum	Imatinib Accord, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	05055565726990	1064.1, Imatynib -2	400,00	432,00	457,92	457,92	<1>C.70.a.; <2>C.70.b.; <3>C.70.c.; <4>C.70.d.	bezpłatny	0	C48
Imatinibum	Meaxin, tabl. powł., 100 mg	60 szt.	05909991053895	1064.1, Imatynib -2	275,00	297,00	314,82	228,96	<1>C.70.a.; <2>C.70.b.; <3>C.70.c.; <4>C.70.d.	bezpłatny	0	C48
Imatinibum	Meaxin, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	05909991053963	1064.1, Imatynib -2	550,00	594,00	629,64	457,92	<1>C.70.a.; <2>C.70.b.;	bezpłatny	0	C48

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
Imatinibum	Nibix, kaps. twarde, 100 mg	60 szt.	05909991051181	1064.1, Imatynib -2	260,00	280,80	297,65	228,96	<3>C.70.c.; <4>C.70.d. <1>C.70.a.; <2>C.70.b.; <3>C.70.c.; <4>C.70.d.	bezpłatny	0	C48
Imatinibum	Nibix, kaps. twarde, 400 mg	30 szt.	05909991051259	1064.1, Imatynib -2	520,00	561,60	595,30	457,92	<1>C.70.a.; <2>C.70.b.; <3>C.70.c.; <4>C.70.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Klertis, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05995327181592	1079.0, Sunitynib	900,00	972,00	1030,32	801,36	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Klertis, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05995327181608	1079.0, Sunitynib	1800,00	1944,00	2060,64	1602,72	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Klertis, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05995327181615	1079.0, Sunitynib	3600,00	3888,00	4121,28	3205,44	<1>C.88.a.; <2>C.88.c.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Accord, kaps. twarde, 12,5 mg	30 szt. (butelka)	05055565775707	1079.0, Sunitynib	1552,50	1676,70	1777,30	858,60	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Accord, kaps. twarde, 25 mg	30 szt. (butelka)	05055565775714	1079.0, Sunitynib	3105,00	3353,40	3554,60	1717,20	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Accord, kaps. twarde, 50 mg	30 szt. (butelka)	05055565775721	1079.0, Sunitynib	6210,00	6706,80	7109,21	3434,40	<1>C.88.a.; <2>C.88.c.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Glenmark, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909991458515	1079.0, Sunitynib	1250,00	1350,00	1431,00	801,36	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0	C48

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
Sunitinibum	Sunitinib Glenmark, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909991458522	1079.0, Sunitinib	2500,00	2700,00	2862,00	1602,72	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Glenmark, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05909991458539	1079.0, Sunitinib	4800,00	5184,00	5495,04	3205,44	<1>C.88.a.; <2>C.88.c.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Krka, kapsułki twarde, 12,5 mg	30 kaps.	03838989736668	1079.0, Sunitinib	1612,50	1741,50	1845,99	858,60	C.88.a.; C.88.b.; C.88.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Krka, kapsułki twarde, 25 mg	30 kaps.	03838989736675	1079.0, Sunitinib	3225,00	3483,00	3691,98	1717,20	C.88.a.; C.88.b.; C.88.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Krka, kapsułki twarde, 50 mg	30 kaps.	03838989736682	1079.0, Sunitinib	6450,00	6966,00	7383,96	3434,40	C.88.a.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909991469580	1079.0, Sunitinib	1508,80	1629,50	1727,28	801,36	C.88.a.; C.88.b.; C.88.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909991469597	1079.0, Sunitinib	3017,00	3258,36	3453,86	1602,72	C.88.a.; C.88.b.; C.88.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 37,5 mg	28 szt.	05909991469603	1079.0, Sunitinib	4525,50	4887,54	5180,79	2404,08	C.88.a.; C.88.b.; C.88.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05909991469610	1079.0, Sunitinib	6034,00	6516,72	6907,72	3205,44	C.88.a.	bezpłatny	0	C48

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
Sunitinibum	Sunitinib Ranbaxy, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909991465612	1079.0, Sunitinib	1000,00	1080,00	1144,80	801,36	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Ranbaxy, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909991465643	1079.0, Sunitinib	2000,00	2160,00	2289,60	1602,72	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Ranbaxy, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05909991465704	1079.0, Sunitinib	4000,00	4320,00	4579,20	3205,44	<1>C.88.a.; <2>C.88.c.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Sandoz, kapsułki twarde, 12,5 mg	28 kaps.	05907626709261	1079.0, Sunitinib	700,00	756,00	801,36	801,36	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Sandoz, kapsułki twarde, 25 mg	28 kaps.	05907626709278	1079.0, Sunitinib	1400,00	1512,00	1602,72	1602,72	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Sandoz, kapsułki twarde, 50 mg	28 kaps.	05907626709292	1079.0, Sunitinib	2800,00	3024,00	3205,44	3205,44	<1>C.88.a.; <2>C.88.c.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Stada, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909991436612	1079.0, Sunitinib	1382,50	1493,10	1582,69	801,36	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Stada, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909991436643	1079.0, Sunitinib	2765,00	2986,20	3165,37	1602,72	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Stada, kaps. twarde, 37,5 mg	28 szt.	05909991436650	1079.0, Sunitinib	4147,50	4479,30	4748,06	2404,08	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0	C48

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kod ICD-10 objęty refundacją
Sunitinibum	Sunitinib Stada, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05909991436681	1079.0, Sunitinib	5530,00	5972,40	6330,74	3205,44	<1>C.88.a.; <2>C.88.c.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Zentiva, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt. (blistery)	05909991455262	1079.0, Sunitinib	700,00	756,00	801,36	801,36	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	28 szt. (blistery)	05909991455200	1079.0, Sunitinib	1400,00	1512,00	1602,72	1602,72	<1>C.88.a.; <2>C.88.b.; <3>C.88.c.; <4>C.88.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Zentiva, kaps. twarde, 50 mg	28 szt. (blistery)	05909991455330	1079.0, Sunitinib	2800,00	3024,00	3205,44	3205,44	<1>C.88.a.; <2>C.88.c.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Mylan, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt. (blistery)	05909991419301	1079.0, Sunitinib	1450,00	1566,00	1659,96	801,36	C.88.a.; C.88.b.; C.88.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Mylan, kaps. twarde, 25 mg	28 szt. (blistery)	05909991419349	1079.0, Sunitinib	2900,00	3132,00	3319,92	1602,72	C.88.a.; C.88.b.; C.88.d.	bezpłatny	0	C48
Sunitinibum	Sunitinib Mylan, kaps. twarde, 50 mg	28 szt. (blistery)	05909991419479	1079.0, Sunitinib	5800,00	6264,00	6639,84	3205,44	C.88.a.	bezpłatny	0	C48

* u dzieci do 18 roku życia;

** Załącznik C.82.a

1. w leczeniu dorosłych pacjentów z noworozpoznanym zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej

a. w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem lub w monoterapii:

- 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 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO.

Leczenie trwa do wyczerpania 18 cykli albo do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie leczenia. albo

b. w skojarzeniu z olaparybem:

- stopień zaawansowania FIGO IV lub III, niezależnie od choroby resztkowej, wyłącznie u chorych z mutacją w genach *BRCA1/2* lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD),
- niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z wyjątkiem chemioterapii przedoperacyjnej,
- stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO.

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Leczenie trwa do wyczerpania 22 cykli albo do czasu wystąpienia progresji nowotworu lub działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie leczenia. albo

2. w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej a. w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem:

- niestosowanie wcześniejszego leczenia bewacyzumabem ani innych inhibitorów lub leków działających na receptor dla VEGF,
- stan sprawności ogólnej w stopniach 0- 2 według klasyfikacji Zubroda-WHO.

Leczenie jest prowadzone zgodnie z ChPL do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie leczenia. albo

3. w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej a. w skojarzeniu z paklitakselem, topotekaniem inj. lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną:

- niestosowanie wcześniejszego leczenia bewacyzumabem ani innych inhibitorów lub leków działających na receptor dla VEGF,
- stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji Zubroda-WHO.

Leczenie jest prowadzone zgodnie z ChPL do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie leczenia.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

10.7 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 33. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48)” (załącznik B.50 do MZ 17/06/2024).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W programie finansuje się tylko jedną linię leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) olaparyb; 2) niraparyb; <p>W leczeniu nowo zdiagnozowanego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej stosuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w monoterapii: <ol style="list-style-type: none"> a) olaparyb u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2, albo b) niraparyb u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub z brakiem obecności mutacji w genach BRCA1/2, u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) lub z brakiem potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (HRP); 2) w skojarzeniu: <ol style="list-style-type: none"> a) olaparyb z bewacyzumabem u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD); <p>W leczeniu nawrotowego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej stosuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w monoterapii: 	<p>1. Dawkowanie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.1. olaparyb w monoterapii: maksymalna całkowita dawka dobową: 600 mg. 1.2. niraparyb w monoterapii: maksymalna całkowita dawka dobową: 300 mg. <p>Leczenie inhibitorami PARP należy rozpocząć najpóźniej do 12 tygodni od zakończenia leczenia chemioterapią.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.3. olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem: bewacyzumab- 15 mg/kg masy ciała dożylnie, rytm: co 3 tygodnie, do 22 cykli łącznie. Leczenie należy rozpocząć nie później niż podczas trzech ostatnich cykli chemioterapii. olaparyb - maksymalna całkowita dawka dobową: 600 mg. Leczenie należy rozpocząć nie wcześniej niż 3 tygodnie i nie później niż 12 tygodni po zakończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem. <p>2. Modyfikacja dawkowania leków</p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w celu potwierdzenia uzyskania obiektywnej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej) na leczenia schematem chemioterapii zawierającym pochodne platyny należy wykonać badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenia stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) oznaczenie stężenia CA125; 8) jeżeli zachodzi konieczność wykluczenia ciąży wykonuje się próbę ciążową; 9) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenia stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>a) olaparyb u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 lub z brakiem obecności mutacji w genach BRCA1/2, 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>W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia inhibitorami PARP.</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji dla nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej</p> <p>1) histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej:</p> <p>a) w przypadku leczenia olaparybem albo niraparybem w monoterapii stopień zaawansowania choroby (FIGO)- spełnienie jednego z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – FIGO III u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach <i>BRCA1/2</i> bez względu na chorobę resztkową i/lub zabieg cytoredukcji (w przypadku olaparybu albo niraparybu), lub – FIGO III u chorych po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym (w przypadku niraparybu), lub – FIGO III lub IV po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach <i>BRCA 1/2</i> (w przypadku olaparybu albo niraparybu) albo bez mutacji (w przypadku niraparybu), lub 		<p>6) inne badanie w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania wykonuje się co 1 miesiąc.</p> <p>W przypadku niraparybu w pierwszym miesiącu leczenia zaleca się kontrolę morfologii krwi raz na tydzień i w razie konieczności modyfikację dawkowania.</p> <p>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 2) oznaczenie stężenia CA125 co 1 miesiąc lub w przypadku podejrzenia progresji choroby nowotworowej; 3) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) w trakcie leczenia olaparybem albo niraparybem nie rzadziej niż co 6 miesięcy lub częściej w zależności od wskazań klinicznych, b) przy wzroście stężenia CA125 - przekraczającym 2-krotną wartość nadiru (u chorych z wartością wyjściową poza zakresem normy) lub 2-krotnie górną granicę normy stwierdzonym w dwóch kolejnych oznaczeniach, dokonanych w odstępie, co najmniej 1 tygodnia. Natomiast w przypadku braku objawów progresji w badaniu obrazowym (TK/RMI) kolejne badanie obrazowe wykonuje się nie wcześniej niż za 3 miesiące, chyba że wcześniej wystąpią objawy kliniczne progresji choroby nowotworowej. <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.</p> <p>W celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <p>całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie,</p>

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>– FIGO IV (w przypadku olaparybu albo niraparybu); albo</p> <p>b) w przypadku leczenia olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej bez względu na chorobę resztkową i/lub zabieg cyto-redukcji;</p> <p>2) zidentyfikowana patogenna lub prawdopodobnie patogenna mutacja w genach <i>BRCA1/2</i> (dziedziczna lub somatyczna) w przypadku leczenia olaparybem w monoterapii albo w skojarzeniu z bewacyzumabem lub zidentyfikowane zaburzenia rekombinacji homologicznej (z ang. <i>homologous recombination deficiency</i>, HRD) w przypadku leczenia olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem;</p> <p>3) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG;</p> <p>4) całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny;</p> <p>5) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);</p> <p>7) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</p> <p>8) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>9) wykluczenie ciąży.</p> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>		<p>stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).</p> <p>4. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

1.2. Kryteria kwalifikacji dla nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej

- 1) histologiczne rozpoznanie raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;
- 2) platynowrażliwy nawrotowy rak jajnika (nawrót choroby w okresie nie wcześniej niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny);
- 3) wcześniejsze zastosowanie przynajmniej dwóch linii chemioterapii z udziałem pochodnych platyny;
- 4) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG;
- 5) całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny;
- 6) wiek powyżej 18 roku życia;
- 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL); liczba płytek krwi większa lub równa $100 \times 10^9/l$;
- 8) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
- 9) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- 10) wykluczenie ciąży.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

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.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

2. Określenie czasu leczenia w programie

- 1) leczenie chorych olaparybem w monoterapii albo w skojarzeniu z bewacyzumabem na nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej:
 - a) w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR wg RECIST 1.1) – 24 miesiące,
 - b) w przypadku uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (PR wg RECIST 1.1.) – pacjenci z częściową odpowiedzią po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia mogą kontynuować je powyżej 2 lat,
 - c) do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1,
 - d) do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności;
- 2) leczenie chorych niraparybem na nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej:
 - a) 36 miesięcy,
 - b) do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1,
 - c) do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności;
- 3) leczenie chorych olaparybem na nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej:
 - a) do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1,
 - b) do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek (olaparyb albo niraparyb) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) progresja choroby podstawowej w trakcie leczenia (wg RECIST 1.1);
- 3) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL;
- 4) 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;
- 5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;
- 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 7) karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku;
- 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

10.8 Wnioskowany program lekowy

Tabela 34. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48”.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W programie finansuje się tylko jedną linię leczenia podtrzymującego inhibitorami PARP niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej substancjami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) olaparyb; 2) niraparyb; 3) rukaparyb; <p>W leczeniu nowo zdiagnozowanego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej stosuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w monoterapii: <ol style="list-style-type: none"> a) olaparyb u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2, albo b) niraparyb lub rukaparyb u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub z brakiem obecności mutacji w genach BRCA1/2, u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) lub z brakiem potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (HRD); 2) w skojarzeniu: <ol style="list-style-type: none"> a) olaparyb z bewacyzumabem u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD); <p>W leczeniu nawrotowego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej stosuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) w monoterapii: 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dawkowanie <ol style="list-style-type: none"> 1.1. olaparyb w monoterapii: maksymalna całkowita dawka dobową: 600 mg. 1.2. niraparyb w monoterapii: maksymalna całkowita dawka dobową: 300 mg. 1.3. rukaparyb w monoterapii: maksymalna całkowita dawka dobową: 1a200 mg. Leczenie inhibitorami PARP należy rozpocząć najpóźniej do 12 tygodni od zakończenia leczenia chemioterapią. 1.4. olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem: bewacyzumab- 15 mg/kg masy ciała dożylnie, rytm: co 3 tygodnie, do 22 cykli łącznie. Leczenie należy rozpocząć nie później niż podczas trzech ostatnich cykli chemioterapii. olaparyb- maksymalna całkowita dawka dobową: 600 mg. Leczenie należy rozpocząć nie wcześniej niż 3 tygodnie i nie później niż 12 tygodni po zakończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem. <ol style="list-style-type: none"> 2. Modyfikacja dawkowania leków Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Badania przy kwalifikacji <ol style="list-style-type: none"> 1) w celu potwierdzenia uzyskania obiektywnej odpowiedzi (całkowitej lub częściowej) na leczenia schematem chemioterapii zawierającym pochodne platyny należy wykonać badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenia stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) oznaczenie stężenia CA125; 8) jeżeli zachodzi konieczność wykluczenia ciąży wykonuje się próbę ciążową; 9) inne badania w razie wskazań klinicznych. 2. Monitorowanie leczenia <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Monitorowanie bezpieczeństwa <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenia stężenia kreatyniny; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny; 4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 6) inne badanie w razie wskazań klinicznych.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>a) olaparyb u pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 lub z brakiem obecności mutacji w genach BRCA1/2, 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>W programie istnieje jednorazowa możliwość leczenia inhibitorami PARP.</p> <p>3.1. Kryteria kwalifikacji dla nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej</p> <p>1) histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej:</p> <p>a) w przypadku leczenia olaparybem albo niraparybem albo rukaparybem w monoterapii stopień zaawansowania choroby (FIGO)- spełnienie jednego z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – FIGO III u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach <i>BRCA1/2</i> bez względu na chorobę resztkową i/lub zabieg cytotredukcji (w przypadku olaparybu albo niraparybu albo rukaparybu), lub – FIGO III u chorych po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym (w przypadku niraparybu albo rukaparybu), lub – FIGO III lub IV po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach 		<p>Badania wykonuje się co 1 miesiąc.</p> <p>W przypadku niraparybu w pierwszym miesiącu leczenia zaleca się kontrolę morfologii krwi raz na tydzień i w razie konieczności modyfikację dawkowania.</p> <p>2.2. Monitorowanie skuteczności</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy oraz innych okolic ciała w zależności od wskazań klinicznych; 2) oznaczenie stężenia CA125 co 1 miesiąc lub w przypadku podejrzenia progresji choroby nowotworowej; 3) inne badania w razie wskazań klinicznych. <p>Badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) w trakcie leczenia olaparybem, albo niraparybem, albo rukaparybem nie rzadziej niż co 6 miesięcy lub częściej w zależności od wskazań klinicznych, b) przy wzroście stężenia CA125- przekraczającym 2-krotną wartość nadiru (u chorych z wartością wyjściową poza zakresem normy) lub 2-krotnie górną granicę normy stwierdzonym w dwóch kolejnych oznaczeniach, dokonanych w odstępie, co najmniej 1 tygodnia. Natomiast w przypadku braku objawów progresji w badaniu obrazowym (TK/RMI) kolejne badanie obrazowe wykonuje się nie wcześniej niż za 3 miesiące, chyba że wcześniej wystąpią objawy kliniczne progresji choroby nowotworowej. <p>Oceny skuteczności leczenia dokonuje się zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST.</p> <p>w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie,

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><i>BRCA 1/2</i> (w przypadku olaparybu albo niraparybu albo rukaparybu) albo bez mutacji (w przypadku niraparybu albo rukaparybu), lub</p> <ul style="list-style-type: none"> – FIGO IV (w przypadku olaparybu albo niraparybu albo rukaparybu); <p>albo</p> <p>b) w przypadku leczenia olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej bez względu na chorobę resztkową i/lub zabieg cytotredukcji;</p> <p>2) zidentyfikowana patogenna lub prawdopodobnie patogenna mutacja w genach BRCA1/2 (dziedziczna lub somatyczna) w przypadku leczenia olaparybem w monoterapii albo w skojarzeniu z bewacyzumabem lub zidentyfikowane zaburzenia rekombinacji homologicznej (z ang. homologous recombination deficiency, HRD) w przypadku leczenia olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem;</p> <p>3) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG;</p> <p>4) całkowita lub częściowa wg aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny;</p> <p>5) wiek 18 lat i powyżej;</p> <p>6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);</p>		<p>b) stabilizację (SD) lub progresję choroby (PD), c) całkowite przeżycie (OS) i czas do progresji (PFS).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD) lub progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS) i całkowite przeżycie (OS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiem opublikowanymi przez NFZ.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

- 7) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
- 8) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- 9) wykluczenie ciąży.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

3.2. Kryteria kwalifikacji dla nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej

- 1) histologiczne rozpoznanie raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;
- 2) platynowrażliwy nawrotowy rak jajnika (nawrót choroby w okresie nie wcześniej niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny);
- 3) wcześniejsze zastosowanie przynajmniej dwóch linii chemioterapii z udziałem pochodnych platyny;
- 4) stan sprawności ogólnej w stopniach 0-2 według klasyfikacji ECOG;
- 5) całkowita lub częściowa wg aktualnie obowiązujących kryteriów RECIST odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny;
- 6) wiek 18 lat i powyżej;
- 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- 8) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;
- 9) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;
- 10) wykluczenie ciąży.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

4. Określenie czasu leczenia w programie

- 1) leczenie chorych olaparybem w monoterapii albo w skojarzeniu z bewacyzumabem na nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej:
 - a) w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR wg aktualnych kryteriów RECIST) – 24 miesiące,
 - b) w przypadku uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (PR wg aktualnych kryteriów RECIST) – pacjenci z częściową odpowiedzią po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia mogą kontynuować je powyżej 2 lat,
 - c) do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST,
 - d) do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności;
- 2) leczenie chorych niraparybem na nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej:
 - a) 36 miesięcy,
 - b) do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST,

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> c) do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności; 3) leczenie chorych olaparybem na nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej: <ul style="list-style-type: none"> a) do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST, b) do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, 4) leczenie chorych rukaparybem na nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej: <ul style="list-style-type: none"> a) 24 miesiące, b) do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST, c) do czasu wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. 		
<p>5. Kryteria wyłączenia z programu</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek (olaparyb albo niraparyb albo rukaparyb) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) progresja choroby nowotworowej oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST; 3) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego lub zgodnie z aktualnie obowiązującą ChPL; 4) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności ogólnej: <ul style="list-style-type: none"> 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; 		

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
5) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia; 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza; 7) karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku; 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.		

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

10.9 Wkład autorów w opracowanie raportu

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

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (<i>ICD-10 2019</i>).....	22
Tabela 2. Rak jajnika, jajowodu, otrzewnej: aktualna klasyfikacja stopni zaawansowania według <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i> (FIGO, wersja 2014) (<i>FIGO 2018, Berek 2021</i>).....	23
Tabela 3. Podstawowe cechy raka jajnika typu I i II (<i>Torre 2018, Vang 2009</i>).....	25
Tabela 4. Cechy uwzględnione w indeksie RMI (za: <i>PTGO 2017</i>).....	28
Tabela 5. Klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej według FIGO (<i>FIGO 2018</i>).....	30
Tabela 6. Odsetek przeżyć 5-letnich w poszczególnych stadiach zaawansowania i stopnia zróżnicowania (<i>AWA Lynparza 2023</i>).....	32
Tabela 7. Zachorowania i zgony spowodowane rakiem jajnika w populacji światowej w roku 2022, z prognozą na rok 2025 (<i>GLOBOCAN 2022b</i>).....	35
Tabela 8. Zachorowania na nowotwory złośliwe objęte rozpoznaniem ICD-10 C.56, C.57 i C.48 w 2021 roku w Polsce (<i>Didkowska 2023</i>).....	36
Tabela 9. Zgony na nowotwory złośliwe objęte rozpoznaniem ICD-10 C.56, C.57 i C.48 w 2021 roku w Polsce (<i>Didkowska 2023</i>).....	37
Tabela 10. Status mutacji genów <i>BRCA1/2</i> oraz HRD/HRP w populacji chorych aOC rozpoczynających leczenie podtrzymujące.....	38
Tabela 11. Koszty leczenia w ramach programów lekowych B.50. i B.80. rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów w latach 2017-2022 (<i>NFZ 2024</i>).....	43
Tabela 12. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	49
Tabela 13. Najważniejsze założenia programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48)” (załącznik B.50 do <i>MZ 17/06/2024</i>) w zakresie leczenia podtrzymującego nowo zdiagnozowanego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej.....	55
Tabela 14. Oszacowanie liczebności populacji docelowej dla leku Rubraca (rukaparyb)^.....	59
Tabela 15. Opis ocenianej interwencji – Rubraca (rukaparyb).....	62
Tabela 16. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Rubraca stosowanego w leczeniu podtrzymującym po I linii leczenia CTH opartą na związkach platyny.....	71
Tabela 17. Zestawienie proponowanych i obowiązujących kryteriów refundacyjnych dot. populacji leczonej w ramach leczenia podtrzymującego.....	75
Tabela 18. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.....	79
Tabela 19. Kryteria PICOS.....	80
Tabela 20. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C.56, C.57 i C.48 (<i>ZUS 2024</i>).....	85
Tabela 21. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C.56, C.57, C.48 (<i>ZUS 2024</i>).....	86

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 22. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane chorobami objętymi rozpoznaniem ICD-10: C.56, C.57 i C.48 (ZUS 2024).	88
Tabela 23. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10: C.56, C.57 i C.48 (ZUS 2024).	94
Tabela 24. Konflikt interesów, źródła finansowania i klasyfikacje dowodów naukowych i rekomendacji w odnalezionych wytycznych klinicznych.....	96
Tabela 25. Opis komparatora – Zejula (niraparyb).	98
Tabela 26. Obecny sposób finansowania komparatora – Zejula (niraparyb).	107
Tabela 27. Opis komparatora – Lynparza (olaparyb).	108
Tabela 28. Obecny sposób finansowania komparatora – Lynparza (olaparyb).	118
Tabela 29. Opis komparatora – Avastin (bewacyzumab).	118
Tabela 30. Obecny sposób finansowania komparatora – bewacyzumab.	126
Tabela 31. Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworu złośliwego jajowodu, pierwotnego nowotworu złośliwego otrzewnej w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48)” (załącznik B.50 do MZ 17/06/2024).	130
Tabela 32. Leki refundowane w Polsce w leczeniu nowotworu złośliwego jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworu złośliwego jajowodu, pierwotnego nowotworu złośliwego otrzewnej w ramach katalogu chemioterapii (MZ 17/06/2024).	130
Tabela 33. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48)” (załącznik B.50 do MZ 17/06/2024).	156
Tabela 34. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48)”	162

Spis Wykresów

Wykres 1. Podział nowotworów złośliwych jajnika, jajowodu i otrzewnej (<i>FIGO 2018</i>).....	25
Wykres 2. Schemat powstawania nowotworów jajnika typu II z obecnością określonych mutacji (<i>Kurman 2008</i>).	26
Wykres 3. Zachorowania na nowotwory złośliwe objęte rozpoznaniem ICD-10 C.56, C.57 i C.48 w 2021 roku w Polsce w podziale na grupy wiekowe (<i>KRN 2024</i>).	37
Wykres 4. Zgony na nowotwory złośliwe objęte rozpoznaniem ICD-10 C.56, C.57 i C.48 w 2021 roku w Polsce w podziale na grupy wiekowe (<i>KRN 2024</i>).....	38
Wykres 5. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C.56, C.57 i C.48* (<i>ZUS 2024</i>).	40
Wykres 6. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznań ICD-10: C.56, C.57, C.48 (<i>ZUS 2024</i>).	41
Wykres 7. Orzeczenia pierwszorazowe dla celów rentownych spowodowane chorobami objętymi rozpoznaniem ICD-10: C.56, C.57 i C.48 (<i>ZUS 2024</i>).	41
Wykres 8. Orzeczenia ponowne dla celów rentownych spowodowane chorobami objętymi rozpoznaniem ICD-10: C.56, C.57 i C.48 (<i>ZUS 2024</i>).....	42
Wykres 9. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10: C.56, C.57 i C.48* (<i>ZUS 2024</i>).....	42

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Piśmiennictwo

- ACS 2020** American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Dostęp online pod adresem: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- ACS 2020a** American Cancer Society. Chemotherapy for Ovarian Cancer. Dostęp online pod adresem: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/treating/chemotherapy.html>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- ASCO 2020** Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, Maxian K, Banerjee S, Bookman M, Jones MB, Lee JM, Lheureux S, Liu JF, Moore KN, Muller C, Rodriguez P, Walsh C, Westin SN, Kohn EC. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 20;38(30):3468-3493. doi: 10.1200/JCO.20.01924. Epub 2020 Aug 13.
- ASCO 2022** Tew WP, Lacchetti C, Kohn EC; PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer Guideline Expert Panel. Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2022 Nov 20;40(33):3878-3881. doi: 10.1200/JCO.22.01934. Epub 2022 Sep 23.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWA Lynparza 2023** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej ICD-10: C56, C57, C48)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.1.17.2023. Data ukończenia: 20 lipca 2023 r.
Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/043/AWA/43_AWA_OT.423.1.17.2023_Lynparza_BIP_REOPTR.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- Berek 2017** Berek JS, Friedlander ML, Bast RC. Epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Holland-Frei Cancer Medicine, Ninth Edition*. DOI: 10.1002/9781119000822.hfcm105
- Berek 2021** Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Oct;155 Suppl 1(Suppl 1):61-85. doi: 10.1002/ijgo.13878.
- Chase 2011** Chase DM, Wenzel L. Health-related quality of life in ovarian cancer patients and its impact on clinical management. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2011 August ; 11(4): 421–431. DOI:10.1586/erp.11.41.
- Chase 2023** Chase D, Perhanidis J, Gupta D, Kalilani L, Golembesky A, González-Martín A. Real-World Outcomes Following First-Line Treatment in Patients with Advanced Ovarian Cancer with Multiple Risk Factors for Disease Progression who Received Maintenance Therapy or Active Surveillance. *Oncol Ther*. 2023 Jun;11(2):245-261. doi: 10.1007/s40487-023-00227-6.

- Chelariu-Raicu 2020** Chelariu-Raicu A, Zibetti Dal Molin G, Coleman RL. The new world of poly-(ADP)-ribose polymerase inhibitors (PARPi) used in the treatment of gynecological cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2020;0:1–11. DOI:10.1136/ijgc-2020-001789
- Chen 2023** Chen LM, Berek JS. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Clinical features and diagnosis. Ostatnia aktualizacja: 9 października 2023 r. Dostęp online w serwisie UpTuDate pod adresem: www.uptodate.com
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- Chen 2024** Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Incidence and risk factors. Ostatnia aktualizacja: 28 lutego 2024 r.. Dostęp online w serwisie UpTuDate pod adresem: www.uptodate.com
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- ChPL Avastin 2023** Charakterystyka produktu leczniczego Avastin z dnia 14 marca 2023 r. EMEA/H/C/000582/N/0130 Dostępna online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- ChPL Lynparza 2024** Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza z dnia 26 stycznia 2024 r. – IB/0067
Dostępna online: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h959.htm>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- ChPL Rubraca 2024** Charakterystyka produktu leczniczego Rubraca z dnia 3 kwietnia 2024 r. – EMEA/H/C/004272/IAIN/0044
Dostępna online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rubraca>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- ChPL Zejula 2024** Charakterystyka produktu leczniczego Zejula z dnia 3 stycznia 2024 r. – EMEA/H/C/004249/N/0051
Dostępna online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- Cieminski 2013** Cieminski A, Lewandowski J, Emerich J. Rak jajowodu – obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie. Opis przypadku. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2013, 11 (3), p. 217–228.
- Colombo 2017** Colombo N, Lorusso D, Scollo P. Impact of Recurrence of Ovarian Cancer on Quality of Life and Outlook for the Future. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 Jul; 27(6): 1134–1140. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001023
- Correa 2012** Correa DD, Hess LM. Cognitive function and quality of life in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 124 (2012) 404–409. DOI:10.1016/j.ygyno.2011.11.005
- Didkowska 2023** Didkowska JA, Wojciechowska U, Barańska K, Miklewska M, Michałek I, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku. Warszawa 2023.
- Didkowska 2024** Didkowska J, Barańska K, Miklewska MJ, Wojciechowska U. Cancer incidence and mortality in Poland 2023. Ahead of print. Published online: 2024-02-28. Dostępne online pod adresem: https://journals.viamedica.pl/nowotwory_journal_of_oncology/article/view/99065
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.

- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017 EMA/CHMP/205/95 Rev.5. Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anti-cancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- ESGO-ESMO-ESP 2024** Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F, Concin N, Davidson B, Fotopoulou C, González-Martin A, Gourley C, Leary A, Lorusso D, Banerjee S, Chiva L, Cibula D, Colombo N, Croce S, Eriksson AG, Falandry C, Fischerova D, Harter P, Joly F, Lazaro C, Lok C, Mahner S, Marmé F, Marth C, McCluggage WG, McNeish IA, Morice P, Nicum S, Oaknin A, Pérez-Fidalgo JA, Pignata S, Ramirez PT, Ray-Coquard I, Romero I, Scambia G, Sehouli J, Shapira-Frommer R, Sundar S, Tan DSP, Taskiran C, van Driel WJ, Vergote I, Planchamp F, Sessa C, Fagotti A. ESGO-ESMO-ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2024 Mar;35(3):248-266. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.015. Epub 2024 Feb 1.
- 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.
- Faraoni 2018** Faraoni I, Graziani G. Role of BRCA Mutations in Cancer Treatment with Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors. *Cancers (Basel).* 2018 Dec; 10(12): 487. DOI: 10.3390/cancers10120487
- FIGO 2018** Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, et al. FIGO Cancer Report 2018: Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (Suppl. 2): 59–78. DOI: 10.1002/ijgo.12614
- Fischer 2019** Fischer OJ, Marguerie M, Brotto LA. Sexual Function, Quality of Life, and Experiences of Women with Ovarian Cancer: A Mixed-Methods Study. *Sex Med.* 2019 Dec;7(4):530-539. DOI: 10.1016/j.esxm.2019.07.005.
- Gadducci 2001** Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Genazzani AR. Malnutrition and cachexia in ovarian cancer patients: pathophysiology and management. *Anticancer Res.* 2001;21(4B):2941-2947.
- G-BA 2024** G-BA. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rucaparib (Neues Anwendungsgebiet: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom, Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie).
Dostępne online pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1038/>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- GLOBOCAN 2022a** GLOBOCAN 2022 (version 1.1) – 08.02.2024. Cancer Factsheets - Ovary. Dostępne online pod adresem: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/25-ovary-factsheet.pdf>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- GLOBOCAN 2022b** GLOBOCAN 2022 (version 1.1) – 08.02.2024. Opracowanie własne na podstawie danych udostępnionych na portalu. Dostępne online pod adresem: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/tables?cancers=25&sexes=2&years=2025&types=0&populations=923>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.

- Guarneri 2010** Guarneri V, Piacentini F, Barbieri E, et al. Achievements and unmet needs in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 117 (2010) 152–158. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.11.033
- HAS 2024** HAS. RUBRACA (rucaparib) - Cancer de l'ovaire. AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 18 avr. 2024. Dostęp online pod adresem: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3506437/fr/rubraca-rucaparib-cancer-de-l-ovaire
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- ICD-11 2024** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. 2024-01. Dostępne online pod adresem: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#987725990>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- IQWiG 2024** IQWiG. [A23-134] Rucaparib (Erhaltungstherapie bei Ovarialkarzinom nach Erstlinientherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Letzte Aktualisierung 15.03.2024
Dostęp online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/a23-134.html>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- Kalampokas 2013** Kalampokas E, Kalampokas T, Tourontous I. Primary fallopian tube carcinoma. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 169 (2013) 155-161. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.03.023
- Konstantinopoulos 2020** Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020 Apr 10;38(11):1222-1245. DOI: 10.1200/JCO.19.02960
- Kozaka 2014** Kozaka J. Jakość życia chorych na raka jajnika. *Psychoonkologia* 2014, 2: 66–72
- KRN 2024** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Opracowanie własne na podstawie danych udostępnionych na portalu. Dostępne online pod adresem: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- Kujawa 2015** Kujawa KA, Lisowska KM. Rak jajnika – od biologii do kliniki. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2015; 69: 1275-1290. e-ISSN 1732-2693
- Kurman 2008** Kurman RJ, Shih IeM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27(2):151-160. doi:10.1097/PGP.0b013e318161e4f5
- Liu 2020** Liu H, Xu Y, Ji J, et al. Prognosis of ovarian clear cell cancer compared with other epithelial cancer types: A population-based analysis. *Oncol Lett.* 2020;19(3):1947-1957. doi:10.3892/ol.2020.11252

- Miedzińska 2007** Miedzińska M, Bodnar L, Bobkiewicz P, et al. Pierwotny surowiczy rak otrzewnej – diagnoza, leczenie i rokowanie. *Gin Onkol* 2007, 5 (1), p. 15-21
- Mirabeau-Beale 2009** Mirabeau-Beale KL, Kornblith AB, Penson RT, et al. Comparison of the quality of life of early and advanced stage ovarian cancer survivors. *Gynecologic Oncology* 114 (2009) 353–359. DOI:10.1016/j.ygyno.2009.05.009
- MZ 17/06/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NCCN 3.2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 3.2024 — July 15, 2024
- NFZ 2024** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>
Data ostatniego dostępu: 22.07.2024 r.
- NICE 2024** NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE Draft guidance consultation Rucaparib for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy. Issue date: July 2024. Dostęp on-line: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10999/documents/draft-guidance>
Data ostatniego dostępu: 22.07.2024 r.
- Nowak-Markwitz 2012** Nowak-Markwitz E, Spaczyński M. Rak jajnika – nowe spojrzenie na pochodzenie i histogenezę. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 454-457.
- Peiro 2020** Peiro G, Silva-Ortega S, Garcia-Espasa C, et al. Primary peritoneal clear cell carcinoma. A case report and literature review. *Gynecol Oncol Rep.* 2020;32:100551. doi:10.1016/j.gore.2020.100551
- Ploos van Amstel 2014** Ploos van Amstel FK, van Ham MAPC, Peters EJ, et al. Self-Reported Distress in Patients With Ovarian Cancer Is It Related to Disease Status? *Int J Gynecol Cancer* 2015;25: 229Y235. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000355
- PTGO 2017** Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A, et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Curr Gynecol Oncol* 2017, 15 (1), p. 5–23. DOI: 10.15557/CGO.2017.0001
- Richardson 2023** Richardson DL, Quintanilha JCF, Graf R, Danziger N, Washington C, Dockery LE, Snow T, Afghahi A, Frachioni A, Elvin JA, Moore KN. Effectiveness of PARP inhibitor maintenance therapy (mPARPi) in advanced ovarian cancer (OC) by BRCA1/2 and HRD signature in real-world practice. *J Clin Oncol* 41, 2023 (suppl 16; abstr 5583). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5583
- SEOM 2021** Redondo A, Guerra E, Manso L, Martin-Lorente C, Martinez-Garcia J, Perez-Fidalgo JA, Varela MQ, Rubio MJ, Barretina-Ginesta MP, Gonzalez-Martin A. SEOM clinical guideline in

- ovarian cancer (2020). Clin Transl Oncol. 2021 May;23(5):961-968. doi: 10.1007/s12094-020-02545-x. Epub 2021 Jan 30.
- Stasenko 2019** Stasenko M, Fillipova O, Tew WP. Fallopian Tube Carcinoma. J Oncol Pract. 2019;15(7):375-382. doi:10.1200/JOP.18.00662
- Szarszewska 2017** Szarszewska M. Rak jajnika – diagnostyka i metody leczenia. OnkoRoche – Diagnostic Newsletter 2017. Dostęp online pod adresem: https://dlalekarzy.roche.pl/content/dam/hcp-portals/poland/documents/onkorocche/OnkoRoche_Avastin.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.
- Takaoka 2018** Takaoka M, Miki Y. BRCA1 gene: function and deficiency. Int. J Clin Oncol (2018) 23:36–44 <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1182-2>
- Tavassoli 2003** Tavassoli FA, Devilee P: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003
- Torre 2018** Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian Cancer Statistics, 2018. Ca Cancer J Clin 2018;68:284–296. DOI: 10.3322/caac.21456.
- Vang 2009** Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. Adv Anat Pathol. 2009;16(5):267-282. doi:10.1097/PAP.0b013e3181b4fffa
- Watts 2015** Watts S, Prescott P, Mason J, et al. Depression and anxiety in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates. BMJ Open. 2015 Nov 30;5(11):e007618. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007618
- Zhao 2023** Zhao M, Qiu S, Wu X, Miao P, Jiang Z, Zhu T, Xu X, Zhu Y, Zhang B, Yuan D, Zhang Y, Sun W, He A, Zhao M, Hou W, Zhang Y, Shao Z, Jia M, Li M, Chen J, Xu J, Chen B, Zhou Y, Shen Y. Efficacy and Safety of Niraparib as First-Line Maintenance Treatment for Patients with Advanced Ovarian Cancer: Real-World Data from a Multicenter Study in China. Target Oncol. 2023 Nov;18(6):869-883. doi: 10.1007/s11523-023-00999-x.
- ZUS 2024** Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024 r.