

Instytut Arcana
Ul. Płk. S. Dąbka 8
30-732 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Analiza problemu decyzyjnego
dla produktu leczniczego
Lynparza[®] (olaparyb)
w leczeniu podtrzymującym
pacjentek z platynowrażliwym
nawrotowym surowiczym rakiem
jajnika o niskim stopniu
zróżnicowania, rakiem jajowodu
lub pierwotnym rakiem otrzewnej,
z mutacją w genie *BRCA1* i/lub
BRCA2



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	3
Indeks skrótów	4
Streszczenie	6
1. Cel i metodyka	10
2. Populacja.....	11
2.1. Wnioskowane wskazanie	11
2.2. Definicja i klasyfikacja	11
2.3. Etiologia i patogenezę.....	14
2.4. Rozpoznawanie i ocena stopnia zaawansowania	15
2.5. Rokowanie i czynniki rokownicze.....	17
2.6. Jakość życia	21
2.7. Koszty choroby.....	22
2.8. Przegląd wskaźników epidemiologicznych.....	25
2.8.1. Zapadalność i rozpowszechnienie	25
2.8.2. Umieralność.....	35
2.9. Leczenie	35
3. Interwencja oceniana.....	39
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji.....	39
3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania.....	40
3.1.2. Wskazanie do stosowania	41
3.1.3. Dawkowanie i sposób podania.....	41
3.1.4. Przeciwwskazania, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	42
3.2. Rekomendacje kliniczne dotyczące ocenianej interwencji	42
3.3. Rekomendacje i decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji	42
4. Interwencje opcjonalne	43
4.1. Interwencje zalecane w wytycznych praktyki klinicznej.....	43
4.2. Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce.....	44
4.3. Aktualna praktyka według eksperta klinicznego.....	46
4.4. Wybór interwencji opcjonalnych (komparatorów)	46
5. Wyniki zdrowotne	48
6. Typ badania	51
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	52
8. Piśmiennictwo	54
9. Spis rysunków	61
10. Spis tabel.....	62
11. Załączniki.....	63

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Funkcja	Udział
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Eksperti kliniczni, z opinii których korzystano w trakcie przygotowywania raportu HTA

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stanoisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Zleceniodawca: AstraZeneca Pharma Poland

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

INDEKS SKRÓTÓW

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHS	<i>Alberta Health Services</i>
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BCCA	<i>British Columbia Cancer Agency</i>
BRCA	gen podatności na raka piersi (ang. <i>breast cancer susceptibility gene</i>)
BRCAm	mutacja w obrębie genu BRCA
CA 125	antygen nowotworowy stosowany jako marker raka jajnika
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEA	antygen karcinoembrionalny
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CTH	chemioterapia
DALYs	lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability-adjusted life years</i>)
DCR	kontrola objawów choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FIGO	Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników (fr. <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>)
G	stopień histologicznej złośliwości nowotworu (ang. <i>grade</i>); stopień zróżnicowania histologicznego
gBRCAm	germinalna (dziedziczna) mutacja w obrębie genu BRCA (ang. <i>germinal mutation</i>)
GCIG	<i>Gynecological Cancer Intergroup</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HBOC	rodzinny rak piersi i jajnika (ang. <i>hereditary breast/ovarian cancer</i>)
HGSC, HGSOC	surowiczy rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>High-grade serous ovarian cancer</i>)
HNPCC	rodzinny rak jajnika związany z zespołem Lyncha (rodzinny niepolipowaty rak jelita grubego, ang. <i>hereditary non-polyposus colorectal cancer</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – rewizja dziesiąta (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems</i>)
j.w.	jak wyżej
LGSC, LGSOC	surowiczy rak jajnika o wysokim stopniu zróżnicowania histologicznego (ang. <i>Low-grade serous ovarian cancer</i>)
mg	miligram
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPZChN	Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PARP	polimeraza poli(ADP-rybozy)

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płytynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PICO(S)	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparison</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
RCT	badanie z grupą kontrolną i randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
Rozporządzenie	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 poz. 388).
sBRCAm	somatyczna mutacja w obrębie genu BRCA (ang. <i>somatic mutation</i>)
SEOM	<i>Sociedad Española de Oncología Médica</i>
SGO	<i>Society of Gynecologic Oncology</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	<i>The Scottish Medicines Consortium</i>
SSHOC	rodzinny rak jajnika (ang. <i>site specific hereditary ovarian cancer</i>)
TDT	czas do przerwania leczenia lub zgonu (ang. <i>time to treatment discontinuation or death</i>)
TFST	czas do pierwszej kolejnej terapii (ang. <i>time to first subsequent therapy</i>)
TSST	czas do drugiej kolejnej terapii (ang. <i>time to second subsequent therapy</i>)
TTP	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
\$	dolar

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz farmakoekonomicznych, odpowiadających na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza®. Substancją czynną wnioskowanego produktu leczniczego jest olaparyb.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi HTA, w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne i wyniki zdrowotne, które będą stanowić kryteria selekcji badań w analizie klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Tło kliniczne

Rak jajnika jest pierwotnym, złośliwym nowotworem jajnika wywodzącym się z komórek nabłonka powierzchniowego. Typ surowiczy, stanowiący przedmiot niniejszej analizy, jest najbardziej agresywnym typem histologicznym i stanowi ok. 70% przypadków raka jajnika.

Ze względu na podobieństwo histologiczne i kliniczne surowicze raki jajnika, jajowodu i otrzewnej mogą stanowić warianty tego samego nowotworu, zatem powinny być rozpatrywane i klasyfikowane łącznie (zgodnie ze stanowiskiem International Federation of Gynecology and Obstetrics - FIGO).

Nowotwory złośliwe jajnika stanowią przyczynę blisko 5% zachorowań oraz są czwartą przyczyną zgonów kobiet na nowotwory. W Polsce rozpoznaje się rocznie około 3500 nowych zachorowań na raka jajnika, który jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym, notującym najniższy poziom wskaźnika przeżycia 5-letniego – tylko 42,6% wg Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), gdzie wartość tego wskaźnika w odniesieniu do raka piersi oraz raka szyjki macicy wynosi odpowiednio 77,2% i 54,4%. Rocznie z powodu raka jajnika umiera około 2500 kobiet.

W raku jajnika nie ma objawów patognomicznych. Wczesne objawy (o ile występują) najczęściej obejmują dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego lub całego obszaru jamy brzusznej, takie jak wzdęcia, niestrawność, zaparcie stolca, czkawka, odbijanie, uczucie pełności w jamie brzusznej i powolna utrata apetytu. Najczęściej jednak chore na raka jajnika trafiają do leczenia w stadiach znacznego zaawansowania, z objawami masy guza w miednicy mniejszej (ból brzucha, wzdęcia, ból krzyża, dysuria i dyspareunia). Podobne objawy występują w przypadku raka jajowodu - tylko w 15% przypadków obserwowano patognomiczną triadę objawów w postaci bólu, wyczuwalnego guza i upławów wodnistych lub koloru miodowego.

Nie istnieją obecnie skuteczne metody wczesnego rozpoznawania/wykrywania raka jajnika. Dostępne metody diagnostyki obrazowej lub pomiaru stężenia markerów nowotworowych nie mają zastosowania jako badania przesiewowe ze względu na niską swoistość. Z tego względu rak jajnika we wczesnych stadiach zaawansowania rozpoznawany jest jedynie u 20-30% chorych. W pozostałych przypadkach nowotwór w momencie rozpoznania znajduje się już w III lub IV stadium zaawansowania – u ok. 75% chorych stwierdza się obecność przerzutów. Jeszcze częściej (95% chorych) w zaawansowanym stadium choroby rozpoznawany jest inwazyjny, pierwotny surowiczy rak otrzewnej.

Do najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia raka jajnika należą: nosicielstwo mutacji w genach BRCA1 i/lub BRCA2, zespoły dziedzicznego raka jajnika i piersi oraz dziedzicznego raka jajnika, rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lynch), bezdzietność, nieskuteczne stymulacje owulacji.

Większość zachorowań na raka jajnika stanowią przypadki sporadyczne, natomiast w około 15-24% przypadków rak jajnika ma podłoże dziedziczne. W ok. 90-95%, przypadków dziedzicznego raka jajnika występują mutacje w genach BRCA1 lub BRCA2 – predysponujące również do zachorowania na raka piersi. Obecność mutacji w genie BRCA1 zwiększa życiowe ryzyko wystąpienia raka jajnika u kobiety w zakresie między 16% a 60%,

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

a mutacji w genie BRCA2 w zakresie między 11% a 27% - w porównaniu do ryzyka rzędu 1,6% przy braku takiej mutacji.

W związku z tym obecnie jedyną skuteczną strategią zmniejszenia ryzyka zachorowania jest wczesna identyfikacja kobiet z obciążeniem rodzinnym, szczególnie nosicielek mutacji w genach BRCA, oraz objęcie ich opieką ukierunkowaną na możliwie najwcześniejsze rozpoznanie, a w szczególnych przypadkach również na aktywną redukcję ryzyka. W Polsce badania w kierunku nosicielstwa mutacji w obrębie genów BRCA finansowane są w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych oraz w ramach świadczenia „Badania genetyczne - kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych”, znajdującego się w Katalogu zakresów świadczeń odrębnie kontraktowanych NFZ.

Średnią częstość występowania mutacji w genach BRCA u pacjentek z rakiem jajnika oszacowano w oparciu o badania przeprowadzone w Polsce na ok. 15%.

W przypadku większości pacjentek z zaawansowanym nieoperacyjnym rakiem jajnika brak jest dalszych możliwości terapeutycznych. Natomiast zarówno z punktu widzenia pacjentek jak i płatnika istotne jest opóźnienie wystąpienia objawów progresji i utrzymanie jakości życia umożliwiającej normalne funkcjonowanie.

Po standardowym leczeniu chirurgicznym oraz obciążającej chemioterapii opartej na pochodnych platyny u większości pacjentek wystąpi nawrót choroby. W przypadku pacjentek z platynowrażliwym typem nowotworu możliwe będzie ponowne wdrożenie chemioterapii z użyciem związków platyny, czasem w ramach kilku kolejnych linii leczenia aż do stwierdzenia platynooporności.

Mimo, iż odsetek odpowiedzi na leczenie pierwszego nawrotu jest dość wysoki i wynosi 84-91%, to czas do ponownej progresji zwykle ulega skróceniu pomiędzy kolejnymi liniami leczenia. Zatem pacjentki doświadczają coraz krótszych okresów wolnych od leczenia (w okresie remisji), nie pozwalających na pełną rekonwalescencję po przebytej chemioterapii. Wówczas kwestie związane z bezpieczeństwem i tolerancją dalszych linii leczenia poddają w wątpliwość sens dalszego długoterminowego stosowania obciążającej chemioterapii mimo uzyskiwania odpowiedzi na leczenie.

Pomimo, iż rak jajnika jest chorobą sierocą, obciążenie związane z chorobą jest nieproporcjonalnie duże. Oszacowano, iż rak jajnika jest czwartym nowotworem pod względem wpływu na lata życia skorygowane niesprawnością (DALYs) i lata życia utracone dla kobiet z każdym rodzajem nowotworu w krajach rozwiniętych.

Na całkowity koszt choroby składają się koszty bezpośrednie i pośrednie. Koszty bezpośrednie związane z rakiem jajnika generowane są głównie przez koszty hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych, a w dalszej kolejności przez koszty chemioterapii. Bezpośrednie koszty choroby w przypadku raka jajnika są wyższe u pacjentek w późniejszych stadiach choroby (III-IV), niż u pacjentek z nowotworem o niższym stopniu zaawansowania.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż z perspektywy pacjenta dużo większe znaczenie mają pośrednie koszty choroby. Związane są one przede wszystkim z utratą produktywności oraz niesprawnością związaną z chorobą. Problem ten nabiera większego znaczenia jeśli weźmie się pod uwagę fakt, iż w przypadku nosicielstwa mutacji w genach BRCA nowotwór jajnika rozpoznawany jest również w młodym wieku. Wówczas dochodzą kolejne koszty społeczne związane z niemożnością wywiązywania się z obowiązków rodzinnych, w tym z opieki nad dziećmi.

Populacja

Wnioskowaną populację (w oparciu o zapis proponowanego programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” oraz ChPL dla Lynparza®) stanowią dorosłe pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej; z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2 (dziedziczną i/lub somatyczną), po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

częściową wg kryteriów RECIST) po ostatniej chemioterapii zawierającej pochodne platyny, przyjmujące olaparyb w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego.

Interwencja

Produkt leczniczy Lynparza® jest lekiem przeciwnowotworowym, zawierającym substancję czynną 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).

Mechanizm działania leku jest oparty o zjawisko sprzężonej letalności i wykorzystuje fakt, że w komórkach nowotworowych w odróżnieniu od zdrowych doszło do inaktywacji genu BRCA1 lub BRCA2, co skutkuje deficytem procesów naprawy DNA przez rekombinację homologiczną. Niedobór procesów naprawy DNA przez rekombinację homologiczną jest letalny jedynie w przypadku pojawienia pęknięć w podwójnej nici DNA, które wobec aktywności enzymów PARP nie są zbyt częste. Olaparyb poprzez zablokowanie działania enzymów PARP blokuje naprawę pęknięć w pojedynczej nici DNA, co prowadzi do nagromadzenia pęknięć w podwójnej nici DNA. Pęknięcia w podwójnej nici DNA w komórkach zdrowych (z aktywnymi genami BRCA) są z powodzeniem naprawiane na drodze rekombinacji homologicznej, zaś w komórkach nowotworowych z inaktywowanym genem BRCA1 lub BRCA2, mechanizm naprawy na drodze rekombinacji homologicznej nie działa i dochodzi do nagromadzenia mutacji, co w konsekwencji prowadzi do śmierci komórki nowotworowej.

Zgodnie z warunkami dopuszczenia do obrotu w Unii Europejskiej (grudzień 2014 r.) wnioskowany produkt leczniczy jest wskazany do stosowania w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genach BRCA (dziedziczną lub somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. Również w grudniu 2014 r. Lynparza® została dopuszczona do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych. Dotychczas produkt leczniczy Lynparza® został objęty refundacją na terenie Austrii, Belgii, Danii, Holandii, Luksemburga, Niemiec i Szwecji.

Należy również podkreślić, że Lynparza® posiada status leku sierocego w leczeniu raka jajnika, przyznany przez Komisję Europejską ze względu na: (1) ciężkość lezonego stanu zdrowotnego – rak jajnika jest nowotworem najczęściej rozpoznawanym w zaawansowanym stadium, chorobą zagrażającą życiu; (2) niewystarczającą skuteczność istniejących terapii – wysoki odsetek nawrotów po leczeniu pierwszej linii i gorsza odpowiedź na kolejne linie stosowanych obecnie chemioterapii oraz (3) niewielką docelową liczbę pacjentów – poniżej progu określonego na poziomie 5 chorych na 10 tys. osób.

Interwencja alternatywna

Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych postępowania klinicznego, technologii refundowanych w Polsce ze środków publicznych oraz opinii ekspertów klinicznych wynika, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną praktyką kliniczną w populacji docelowej jest obserwacja (brak aktywnego leczenia). W opinii ekspertów medycznych jest to jedyne postępowanie, które mogłoby zostać zastąpione przez olaparyb po objęciu refundacją.

Zatem olaparyb jest pierwszym lekiem wskazanym specyficznie do stosowania w analizowanej populacji. Proponowany program lekowy, w ramach którego miałby być stosowany olaparyb, będzie stanowił jedyną szansę na aktywną formę terapii dla chorych obciążonych złym rokowaniem ze względu na typ histologiczny (rak surowiczy) i stopień zróżnicowania nowotworu (*high-grade*).

W związku z tym zdecydowano, iż analiza efektywności klinicznej olaparybu będzie opierała się na porównaniu ocenianej interwencji z brakiem aktywnego leczenia podtrzymującego (obserwacja +/- placebo).

Wyniki zdrowotne

W analizie efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lynparza® w ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono: analizę przeżycia (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji), czas do wystąpienia

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

zdarzenia (czas do progresji, do pierwszej/drugiej kolejnej terapii, czas do przerwania leczenia lub zgonu), obiektywną odpowiedź na leczenie oraz jakość życia. W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane oraz poszczególne typy zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniu.

Wymogi formalne

Analiza została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi HTA oraz zgodnie z Rozporządzeniem ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

I. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz farmakoekonomicznych, odpowiadających na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza® [1]. Substancją czynną wnioskowanego produktu leczniczego jest olaparyb.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi HTA [2], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne i wyniki zdrowotne, które będą stanowić kryteria selekcji badań w analizie klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych odnośnie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [3, 4] tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd najważniejszych polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej opisujących standardy leczenia w docelowej grupie chorych, rekomendacji i decyzji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych we wnioskowanej populacji pacjentów.

2. POPULACJA

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Lynparza® wnioskowany produkt leczniczy miałby być finansowany w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2 (dziedziczną i/lub somatyczną); po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową wg kryteriów RECIST) po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związki platyny.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisem proponowanego programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”[99].

Populacja docelowa zawiera się w populacji objetej zarejestrowanym wskazaniem dla produktu leczniczego Lynparza® [1].

2.2. Definicja i klasyfikacja

Definicja

Surowicze guzy jajnika to nowotwory charakteryzujące się, w lepiej zróżnicowanych postaciach, typem komórek przypominających komórki jajowodu. Surowiczy rak jajnika jest inwazyjnym nowotworem o pochodzeniu nabłonkowym, zawierającym komórki od przypominających nabłonek jajowodów w guzach dobrze zróżnicowanych do komórek anaplastycznych z cechami znacznej atypii jądrowej w guzach o niskim stopniu zróżnicowania [10].

Złośliwe guzy nabłonkowe jajowodu to nowotwory błony śluzowej jajowodu. Pierwotny rak jajowodu może być rozpoznany jeżeli guz jest makroskopowo zlokalizowany w jajowodzie lub strzępkach jajowodu oraz nie stwierdza się obecności raka w macicy ani jajnikach (albo stwierdzany nowotwór jest wyraźnie odmienny od nowotworu w jajowodzie) [10].

Raki otrzewnej to grupa rzadko występujących nowotworów, pierwotnie manifestujących się w jamie brzusznej, przy braku pierwotnego ogniska w narządach trzewnych [10].

Pomimo tradycji odrębnej klasyfikacji podobieństwo histologiczne i kliniczne wskazuje, że surowicze raki jajnika, jajowodu i otrzewnej mogą stanowić warianty tego samego nowotworu [5,6]. Zgodnie ze stanowiskiem Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (*International Federation of Gynecology and Obstetrics - FIGO*) surowicze raki o niskim stopniu zróżnicowania – jajnika, jajowodu i otrzewnej, powinny być rozpatrywane i klasyfikowane łącznie [7].

Zgodnie z powyższym stanowiskiem FIGO w analizach HTA opracowanych dla produktu leczniczego Lynparza® surowicze raki jajnika, jajowodu i otrzewnej będą opisywane i analizowane łącznie.¹ Postępowanie kliniczne dla surowiczego raka o niskim stopniu zróżnicowania - jajnika, jajowodu i otrzewnej, jest jednakowe [7].

Kody rozpoznań w klasyfikacji ICD-10 właściwe dla wnioskowanego wskazania [11]:

- C56 Nowotwór złośliwy jajnika;
- C57.0 Trąbka Fallopa;
- C48.1 Określona część otrzewnej;

¹ Analogicznie do postępowania rejestracyjnego dla leku Lynparza® w Europejskiej Agencji Leków [26]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

- C48.2 – Otrzewna, nieokreślona.

Klasyfikacja ICD-10 nie umożliwia wyodrębnienia raków surowiczych. Kody w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób dla Onkologii (ICD-O) właściwe dla wnioskowanego wskazania [10]:

- 8441/3 Surowiczy gruczolakorak (serous adenocarcinoma);
- 8461/3 Pierwotny rak otrzewnej (primary peritoneal carcinoma).

Klasyfikacja histologiczna

Rak jajnika jest pierwotnym, złośliwym nowotworem jajnika wywodzącym się z komórek nabłonka powierzchniowego. Nowotwory nabłonkowe (raki) stanowią najczęściej rozpoznawany typ nowotworu jajnika (90% rozpoznań). Ze względu na trudności w rozpoznawaniu i leczeniu tego nowotworu u ponad 70% chorych rak jajnika rozpoznawany jest w zaawansowanym stadium. Niska przeżywalność powoduje, że rak jajnika zaliczany jest do najważniejszych przyczyn zgonów kobiet na nowotwory złośliwe narządów płciowych. Ponadto na całym świecie, zwłaszcza w krajach wysoko uprzemysłowionych, obserwuje się stały wzrost zachorowań na ten nowotwór [8-13].

Do głównych typów histologicznych raka jajnika wg klasyfikacji WHO z 2003 roku należą raki: surowiczy, śluzowy, endometrioidalny, jasnokomórkowy, z komórek przejściowych i płaskonabłonkowy (Tabela 1) [9,10]. Typ surowiczy, stanowiący przedmiot niniejszej analizy, jest najbardziej agresywnym typem histologicznym i stanowi ok. 70% (zakres 60%-80% przypadków raka jajnika [12-14, 96].

Tabela 1. Główne grupy nowotworów złośliwych jajnika w klasyfikacji WHO z 2003 roku [9,10]

Grupa	Typ histologiczny
I. Nowotwory nabłonkowe	<ol style="list-style-type: none"> 1. Surowicze 2. Śluzowe 3. Endometrialne 4. Mezonefroidalne 5. Guz Brennera 6. Mieszane 7. Niezróżnicowane 8. Niesklasyfikowane 9. Niezróżnicowane
II. Gonadalne ze sznurów płciowych i zrębu jajnika	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ziarniszczak 2. Otoczkowiak 3. Jądrzak 4. Gynandroblastoma 5. Niesklasyfikowane
III. Z komórek lipidowych	
IV. Z pierwotnej komórki rozrodczej, guzy zarodkowe	<ol style="list-style-type: none"> 1. Rozrodczak 2. Guz pęcherzyka żółtkowego 3. Rak zarodkowy 4. Nabłoniak kosmówkowy 5. Potworniak 6. Polyembrioma

W klasyfikacji WHO w ramach typu surowiczego raka jajnika wyróżniono guzy [10]:

- złośliwe: adenocarcinoma, surface papillary adenocarcinoma i adenocarcinofibroma;
- o granicznej złośliwości: papillary cystic tumour, surface papillary tumour, adenofibroma i cystadenofibroma;
- łagodne: cystadenoma, papillary cystadenoma, surface papilloma, adenofibroma i cystadenofibroma.

W klasyfikacji histologicznej złośliwych nowotworów jajowodu (trąbki Fallopi) wyróżniono typy analogiczne do typów raka jajnika, a w grupie nowotworów nabłonkowych otrzewnej wymieniono pierwotne surowicze gruczolakoraki otrzewnej, pierwotne guzy otrzewnej o granicznej złośliwości oraz „inne” [10].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

Ponadto obecnie, zgodnie z wytycznymi FIGO, w kategorii nowotworów nabłonkowych raka jajnika zamiast jednego typu surowiczego wyodrębnia się typ surowiczy o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high-grade serous carcinoma* - HGSC) i typ surowiczy o wysokim stopniu zróżnicowania (ang. *low-grade serous carcinoma* – LGSC), uważane za odmienne nowotwory [7]. Wnioskowany program lekowy obejmuje wyłącznie pacjentki z rozpoznaniem raka typu HGSC (z uwzględnieniem raków jajnika, jajowodu i otrzewnej).

Klasyfikacja stopni zróżnicowania histologicznego (*grading*)

Poza typem histologicznym, znaczenie prognostyczne w raku jajnika ma stopień zróżnicowania histologicznego (ang. *grading* - G), określane w zależności od przewagi elementów gruczołowych lub litych: dobrze zróżnicowane (G1), średnio (G2) lub źle zróżnicowane (G3). W odniesieniu do surowiczego raka jajnika obecnie upowszechnia się podział na 2 typy - *high-grade* (rak o niskim stopniu zróżnicowania) i *low-grade* (rak dobrze zróżnicowany), a wzrastająca ilość danych przemawia za zasadnością uznania dwóch wymienionych typów za odrębne jednostki chorobowe [6, 8, 13, 17, 20].

We współczesnej klasyfikacji, łączącej charakterystykę kliniczną, histologiczną i molekularną, surowiczy rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (*high-grade*) zaliczany jest do raków jajnika typu II. Raki jajnika typu II cechują się, w porównaniu z typem I - pomimo większej wrażliwości na chemioterapię - niekorzystnym przebiegiem klinicznym (por. rozdz. 2.5) [15, 16].

Klasyfikacja raka nawrotowego ze względu na odpowiedź na leczenie pochodnymi platyny

Pomimo zastosowania optymalnego leczenia pierwszej linii, obecnie obejmującego leczenie operacyjne i chemioterapię z udziałem paklitakselu i karboplatyny, u ok. 70% chorych pierwszy nawrót choroby nastąpi w ciągu 3 lat [20]. Podstawą wyboru chemioterapii drugiej i kolejnych linii jest wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny (poprzednią chemioterapię), na podstawie której pacjentka jest kwalifikowana do jednej z następujących kategorii (Tabela 2): platynoniewrażliwych (*platinum-refractory*) lub platynoopornych (*platinum-resistance*) albo częściowo platynowrażliwych (*partially platinum-sensitive*) lub platynowrażliwych (*platinum-sensitive*) [13, 20]. Do leczenia olaparybem kwalifikowane będą chore wykazujące co najmniej częściową wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny, tj. u których nawrót nastąpił w okresie 6-12 (częściowa platynowrażliwość) lub po 12 miesiącach (platynowrażliwość) od zakończenia poprzedniej chemioterapii z udziałem pochodnej platyny (we wnioskowanym programie lekowym określono ogólnie chore platynowrażliwe – pacjentki u których nawrót wystąpił w okresie >6 miesięcy od zakończenia pochodnymi platyny).

Tabela 2. Klasyfikacja nawrotowych raków jajnika w zależności od odpowiedzi na pochodne platyny zrewidowana w trakcie GCIg 4th Ovarian Cancer Consensus Meeting [20]

Kategoria	Odpowiedź na leczenie pochodną platyny	Wskazania do leczenia olaparybem*
Platynoniewrażliwość	Progresja nowotworu podczas leczenia lub w ciągu 4 tygodni od podania ostatniej dawki	NIE
Platynooporność	Nawrót do 6 miesięcy od zakończenia leczenia	
Platynowrażliwość częściowa	Nawrót w okresie 6-12 miesięcy od zakończenia leczenia	TAK
Platynowrażliwość	Nawrót po 12 miesiącach od zakończenia leczenia	

*W leczeniu podtrzymującym, zgodnie z aktualną ChPL i kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Klasyfikacja ze względu na obecność mutacji

Większość zachorowań na raka jajnika stanowią przypadki sporadyczne. Natomiast około 15-24% przypadków stanowią dziedziczne postaci tego nowotworu, za które odpowiedzialne są mutacje w genach [102]. Do kategorii rodzinnego raka jajnika zalicza się głównie 3 zespoły nowotworowe [22]:

- Rodzinny rak jajnika (*site specific hereditary ovarian cancer* - SSHOC);
- Rodzinny rak piersi i jajnika (*hereditary breast/ovarian cancer* - HBOC);

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

- Rodzinny rak jajnika związany z zespołem Lyncha (rodzinny niepolipowaty rak jelita grubego, *hereditary non-polyposus colorectal cancer - HNPCC*).

W większości, ok. 90-95%, przypadków dziedzicznego raka jajnika występują mutacje w genach BRCA1 lub BRCA2 – predysponujące również do zachorowania na raka piersi. Obecność mutacji w genie BRCA1 zwiększa życiowe ryzyko wystąpienia raka jajnika u kobiety do ok. 16-60%, a mutacji w genie BRCA2 – do ok. 11-27% - w porównaniu do ryzyka wielkości 1,6% przy braku takiej mutacji. Ze względu na ograniczenia stosowanych obecnie badań wykrywających mutacje, nie stwierdzenie mutacji w genie BRCA nie wyklucza jednak genetycznego podłoża raka jajnika [21].

Poza postaciami dziedzicznymi raka, w których dziedziczone są germinalne mutacje w genach BRCA (ang. *germinal BRCA mutation – gBRCAm*), rak jajnika z mutacją w genach BRCA obejmuje również przypadki sporadycznych mutacji w genach BRCA w komórkach guza (ang. *somatic BRCA mutation - sBRCAm*) [23]. W odniesieniu do potencjalnych różnic pomiędzy rakiem jajnika z gBRCAm i sBRCAm – wyniki badania opublikowanego w 2010 roku wskazują na brak różnic klinicznych i patologicznych pomiędzy wspomnianymi subpopulacjami [22, 23].

2.3. Etiologia i patogeneza

Wśród najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia raka jajnika wymieniane są [13]:

- nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2;
- zespoły dziedzicznego raka jajnika i piersi oraz dziedzicznego raka jajnika;
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (zespół Lyncha — wczesny niepolipowaty rak jelita grubego, rak endometrium, rak górnego odcinka układu pokarmowego, rak urotelialny moczowodu);
- bezdzietność, nieskuteczne stymulacje owulacji.

Wśród czynników ryzyka raka jajowodu wymieniana jest nieplodność i przewlekłe stany zapalne narządów płciowych, opisywano również rodzinne występowanie związane z obecnością germinalnych mutacji BRCA1 i BRCA2 [46,47]. Somatyczne mutacje genów BRCA1 i BRCA2 są wykrywane w tkance nowotworowej jajnika rzadko i były przedmiotem nielicznych badań. Wyniki tych badań potwierdzają funkcję BRCA1/2 jako genów supresorowych zgodnie z teorią Knudsona [31].

Dane dotyczące ryzyka pierwotnego raka otrzewnej są bardzo ograniczone; przeprowadzone badania wskazują na wysoką zbieżność z czynnikami ryzyka nabłonkowego raka jajnika, z wyjątkiem dzietności i otyłości – które mogą zwiększać ryzyko raka otrzewnej [5,51].

Ze względu na znaczne ryzyko zachorowania na raka jajnika nosicielek mutacji w genach BRCA1 i BRCA2 oraz kobiet z zespołem Lyncha w tych grupach zaleca się zmniejszające ryzyko zachorowania obustronne wycięcie przydatków po zakończeniu planów rozrodczych (nie później niż na początku piątej dekady życia) [13]. Postępowanie takie ogranicza również ryzyko pierwotnego raka jajowodu [47].

Czynniki zmniejszające ryzyko zachorowania na raka jajnika to [13]:

- stosowanie antykoncepcji hormonalnej;
- okluzja jajowodów;
- wycięcie macicy;
- karmienie piersią.

Podobne czynniki protekcyjne, w postaci wysokiej dzietności/ciąż i stosowania doustnej antykoncepcji, opisywane są w odniesieniu do pierwotnego raka jajowodu [47].

Przyczyna rozwoju raka jajnika nie jest znana, a proces karcynogenezy w przypadku tego nowotworu nie został jeszcze dobrze poznany, co ma związek między innymi ze znaczną heterogennością tej choroby [9,15].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

Pierwotnie zakładano, że nowotwór ten powstaje z nabłonka pokrywającego jajnik lub z nabłonka cyst inkluzyjnych, hipoteza ta jednak nigdy nie została poparta dowodami klinicznymi ani molekularnymi i została obalona. Badania genów z rodziny *HOX*, markerów różnicowania się nabłonka Muellera wykażyły ich ekspresję w rakach jajnika i brak ekspresji w nabłonku pokrywającym jajnik, a badania epidemiologiczne i ocena mikroskopowa wykazały, że surowiczy rak jajnika u nosicieli mutacji w genach *BRCA* powstaje w strzępkach jajowodu, co później wykazano również dla raków sporadycznych. Wcześniejsze badania wykazały, że obecność wewnątrz nabłonkowych raków jajowodu w profilaktycznie usuniętych jajowodach przy braku ognisk nowotworu w nabłonku pokrywającym jajnik. Z opisanym pochodzeniem surowiczego raka jajnika związane jest częste współwystępowanie raka *in situ* jajowodu i raka jajnika lub otrzewnej - oceniane na 71% przypadków; jednocześnie liczba ta świadczy o tym, że pewna część raków surowicznych jajnika pierwotnie rozwija się w innych strukturach niż jajowód. Dla innych typów raka jajnika – endometrialnych, śluzowych i jasnokomórkowego – zaproponowano odmienne hipotezy histogenetyczne. Wykazano ponadto, że raki surowicze i endometrioidalne G3 cechuje nadekspresja TP53, a raki surowicze i endometrioidalne typu I wspólnie wykazują mutacje w genach *BRAS* i *KRAS*. Różne też są zaburzenia szlaków molekularnych charakteryzujące nowotworzenie w dwóch wyodrębnionych typach (typ I i typ II) raka jajnika [15].

2.4. Rozpoznawanie i ocena stopnia zaawansowania

Rozpoznawanie

Nie istnieją obecnie skuteczne metody wczesnego rozpoznawania/wykrywania raka jajnika. Dostępne metody diagnostyki obrazowej lub markerów nowotworowych nie mają zastosowania jako badania przesiewowe ze względu na niską swoistość. Z tego względu rak jajnika we wczesnych stadiach zaawansowania rozpoznawany jest jedynie u 20-30% chorych. W pozostałych przypadkach nowotwór w momencie rozpoznania znajduje się już w III lub IV stadium zaawansowania – u ok. 75% chorych rozpoznaje się raka z przerzutami [8,12,13]. Jeszcze częściej (95% chorych) w zaawansowanym stadium choroby rozpoznawany jest inwazyjny, pierwotny surowiczy rak otrzewnej [51].

W raku jajnika nie ma objawów patognomicznych. Wczesne objawy (o ile występują) najczęściej obejmują dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego lub całego obszaru jamy brzusznej, takie jak wzdęcia, niestrawność, zaparcie stolca, czkawka, odbijanie, uczucie pełności w jamie brzusznej i powolna utrata apetytu. Najczęściej jednak chore na raka jajnika trafiają do leczenia w stadiach znacznego zaawansowania, z objawami masy guza w miednicy mniejszej (ból brzucha, wzdęcia, ból krzyża, dysuria i dyspareunia) [8,12,13]. Podobne objawy występują w przypadku raka jajowodu - tylko w 15% przypadków obserwowano patognomiczną triadę objawów w postaci bólu, wyczuwalnego guza i upławów wodnistych lub koloru miodowego [46,47].

We wczesnych stopniach zaawansowania raka jajnika stwierdza się obecność guza w przydatkach. U kobiet z zaawansowanym nowotworem, oprócz guza w przydatku (-ach), występuje płyn w jamie otrzewnej brzusznej i/lub opłucnej, a także – u ok. 70% chorych - stwierdza się podwyższone stężenie antygenu CA 125. U części chorych jajniki mogą być prawidłowej wielkości lub jedynie nieznacznie powiększone, mimo rozsiewu raka w jamie brzusznej [8,13]. Rak jajowodu - w przeciwieństwie do raka jajnika - rzadko występuje bezobjawowo, co może umożliwiać wcześniejsze rozpoznanie. Krwawienie lub plamienie z dróg rodnych stwierdzone jest w 50-60% przypadkach tego nowotworu, ból lub obecność guza w miednicy – u ok. 60%, a wodobrzusze – u 15%; często występuje również podwyższone stężenie antygenu CA 125 [47].

Diagnostyka przedoperacyjna obejmuje następujące badania [13]:

- podmiotowe i przedmiotowe;
- ginekologiczne (*per vaginam* i *per rectum*) wraz z badaniem przy użyciu wzorników pochwowych;
- USG przezpochwowe i USG jamy brzusznej;
- podstawowe badania krwi i moczu;
- stężenia antygenów surowicznych (CA 125, HE4, CA15.3, CA19.9 oraz CEA);

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

- RTG lub KT klatki piersiowej;
- KT miednicy i jamy brzusznej.

W określonych sytuacjach, głównie w diagnostyce różnicowej z guzami przerzutowymi, mają zastosowanie również gastroskopia, kolonoskopia oraz mammografia [13].

Ocena stopnia zaawansowania

Do prawidłowego określenia klinicznego stopnia zaawansowania raka jajnika konieczne jest postępowanie zgodne ze szczegółowym protokołem operacyjnym, obejmującym dokładne badanie narządów jamy brzusznej i badanie histopatologiczne materiału operacyjnego [8].

Według aktualnych polskich zaleceń postępowania klinicznego (Polska Unia Onkologii, 2013) zaawansowanie nowotworów jajnika określane jest w stopniach chirurgiczno-patologicznych, zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Federacji Ginekologów i Położników (FIGO) z 1988 roku (Tabela 3) [13].

Tabela 3. Stopnie zaawansowania nowotworów jajnika wg klasyfikacji FIGO z 1988 r. [13]

Stopień	Charakterystyka
I	Nowotwór ograniczony do jajników
IA	Zajęcie jednego jajnika, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IB	Zajęcie obu jajników, bez zajęcia torebki i bez wysięku otrzewnowego
IC	Zajęcie torebki, pęknięcie torebki, wodobrzusze lub obecność komórek nowotworowych w popłuczynach otrzewnowych
II	Nowotwór jednego lub obu jajników z zajęciem narządów miednicy
IIA	Zajęcie macicy lub jajowodów
IIB	Zajęcie innych narządów miednicy (pęcherz moczowy, odbytnica lub pochwa)
IIC	Dodatkowo obecność komórek nowotworowych w płynie lub popłuczynach otrzewnowych
III	Obecność nowotworu w jamie brzusznej lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych
IIIA	Mikroskopowe ogniska nowotworu w jamie brzusznej poza miednicą
IIIB	Ogniska o średnicy 2 cm
IIIC	Ogniska o średnicy > 2 cm lub przerzuty w węzłach chłonnych zaotrzewnowych i pachwinowych
IV	Przerzuty odległe
IVA	Do wątroby
IVB	Do narządów odległych

Z punktu widzenia przedmiotowego problemu decyzyjnego istotne jest ponadto, że zgodnie z najnowszymi wytycznymi FIGO dotyczącymi klasyfikacji zaawansowania analizowanych nowotworów (z 2014 roku), zaawansowanie raków jajnika, jajowodu i otrzewnej powinny być oceniane w ramach jednej, wspólnej klasyfikacji. Pierwotne umiejscowienie nowotworu (jajnik, trąbka Fallopi lub otrzewna) powinno być określane, o ile jest to możliwe; pozostałe przypadki powinny być kwalifikowane jako „nieokreślone” [7].

Stopień zaawansowania raka jajnika, jajowodu i otrzewnej jest najczęściej ściśle powiązany ze stopniem złośliwości histologicznej [7].

Oznaczanie mutacji w genach BRCA1/BRCA2

Olaparyb jest pierwszym lekiem wskazanym specyficznie do stosowania w populacji chorych na raka jajnika z BRCAm [26]. Proponowany program lekowy, w ramach którego miałby być stosowany olaparyb nie będzie odnosił się do sposobu oznaczania mutacji w genach BRCA1/2, ani do rodzaju badanych mutacji, a jedynie do wymogu potwierdzenia, że kandydatka do leczenia jest nosicielką mutacji w genach BRCA1 lub BRCA2 (dziedzicznej lub somatycznej).

W Polsce badania w kierunku nosicielstwa mutacji w obrębie genów BRCA realizowane są w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych², którego celem jest zidentyfikowanie rodzin wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i jajnika oraz objęcie ich opieką ukierunkowaną na wczesne rozpoznanie, a w niektórych przypadkach także na aktywną prewencję zachorowań.

Badania nosicielstwa mutacji w obrębie genów BRCA należy w miarę możliwości rozpoczynać od chorych probantek. Następnie, w przypadku stwierdzenia nosicielstwa mutacji należy stworzyć możliwość przeprowadzenia badania u krewnych chorej (I,II i ewentualnie dalszych stopni pokrewieństwa). Podobny schemat postępowania obowiązuje w przypadku rozpoznania nosicielstwa mutacji w genach BRCA1 i/lub BRCA2 u zdrowej probantki z obciążonym wywiadem. Do badania nosicielstwa mutacji w genach BRCA1 i/lub BRCA2 kieruje lekarz poradni genetycznej [95].

Ponadto finansowanie ze środków płatnika publicznego badania na obecność mutacji w genach BRCA1/2 w Polsce jest możliwe także w ramach świadczenia „Badania genetyczne - kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” (5.10.00.0000041), znajdującego się Katalogu zakresów świadczeń odrębnie kontraktowanych [101, 119]

2.5. Rokowanie i czynniki rokownicze

Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym, o najniższej przeżywalności, co wynika przede wszystkim z trudności we wczesnym rozpoznawaniu oraz niekorzystnej lokalizacji anatomicznej [32]. Ogółem szacuje się, że 5 lat od rozpoznania raka jajnika przeżywa ok. 40% pacjentek [33].

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, wśród kobiet, u których w Polsce zdiagnozowano nowotwory jajnika w latach 2000-2002 wskaźnik rocznych przeżyć wynosił 71,9% a dla kobiet zdiagnozowanych w latach 2003-2005 pozostał na podobnym poziomie - 70,8%. Wskaźnik przeżyć 5-letnich w wymienionych grupach pacjentek wynosił, odpowiednio, 50,5% oraz 42,6% [35].

Porównania międzynarodowe wskazują na niezadowalające wyniki leczenia raka jajnika w porównaniu z innymi krajami europejskimi [36]. W dużym, ogólnoeuropejskim badaniu EURO CARE-5 względny współczynnik przeżywalności chorych z nowotworem jajnika rozpoznany w latach 2000-2007, w Polsce był niższy od analogicznego wskaźnika oszacowanego dla Europy Północnej, Środkowej i Południowej (Tabela 4) [37].

Tabela 4. Współczynniki 5-letniego przeżycia względnego standaryzowane wiekiem w Polsce i rejonach Europy (EURO CARE-5) [37]

Kraj/region	5-letnie przeżycie względne* (95% CI)
Europa Północna	41,1 (40,3; 42,0)
Europa Środkowa	40,5 (39,9; 41,1)
Europa Południowa	38,0 (37,3; 38,7)

² Program opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe: Moduł I – Wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

Kraj/region	5-letnie przeżycie względne* (95% CI)
Polska	34,5 (32,5; 36,5)
Europa Wschodnia	34,4 (33,7; 35,1)
Wielka Brytania i Irlandia	31,0 (30,6; 31,5)

*Stosunek rzeczywistego przeżycia chorych do oczekiwanego przeżycia w populacji ogólnej w tym samym kraju/regionie, wieku, płci i roku kalendarzowym

Z kolei najnowsze wyniki badania CONCORD-2 [102] wskazują, że wśród krajów europejskich, najwyższe wskaźniki przeżycia 5-letniego chorych na raka jajnika osiągają Finowie (44,7% pacjentek przeżywa 5 lat), Szwedzi (43,5 %) oraz Belgowie (43%). Analiza danych dotyczących przeżycia 5-letniego w podziale na przedziały czasowe: 1995-1999r., 2000-2004r. i 2005-2009r. wykazała, że nastąpiła poprawa w zakresie 5-letniej przeżywalności chorych na raka jajnika w Polsce o 3,7% i dla przedziału czasowego 2005-2009r. wskaźnik ten oszacowano na poziomie 34,3%. W dalszym ciągu jednak wartość wskaźnika 5-letnich przeżyć chorych na raka jajnika plasuje Polskę daleko za większością państw Europy Zachodniej, a także za krajami bałtyckimi, Bułgarią, Rumunią i Czechami.

Czynniki rokownicze

Za najważniejsze dla rokowania w raku jajnika uważa się następujące czynniki [8]:

- stadium zaawansowania w klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej w momencie rozpoznania;
- stopień zróżnicowania histologicznego (*grade*);
- u chorych po pierwotnym leczeniu chirurgicznym w stopniu III – rozległość resekcji i objętość pozostałego nowotworu.

Poniżej opisano znaczenie najważniejszych czynników rokowniczych, zwracając szczególną uwagę na znaczenie czynników stanowiące cechy populacji docelowej wnioskowanego programu, tj. linii leczenia – rak nawrotowy; typu histologicznego - rak surowiczy; stopnia zróżnicowania histologicznego – *high-grade*; obecności mutacji w genach *BRCA* oraz platynowrażliwości; jak również powiązania wymienionych czynników.

Znaczenie stopnia zaawansowania i stopnia zróżnicowania histologicznego

Rokowanie w raku jajnika zależy przede wszystkim od stopnia klinicznego zaawansowania w momencie rozpoznania [8]. Zestawienie przeżyć 5-letnich dla poszczególnych stadiów oraz stopnia zróżnicowania histologicznego wg raportu FIGO przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

Tabela 5. Odsetek przeżyć 5-letnich w poszczególnych stadiach zaawansowania i stopnia zróżnicowania* [33]

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

* Pacjentki leczone w latach 1999-2001

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

Z najlepszym rokowaniem związane jest rozpoznanie raka jajnika w stadium IA lub IB z G1 lub G2 – szacuje się, że 5 lat przeżywa 90-98% tej grupy chorych. Rozpoznanie w pozostałych stadiach wczesnych daje ok. 80% szansę na przeżycie 5-lat [8].

W Polsce diagnoza raka jajnika najczęściej ustalana jest w późniejszych stadiach choroby – ok. 40% chorych diagnozowanych jest w stadium III i ok. 30% - w stadium IV. Rozpoznanie w stadium III związane jest z rokowaniem pośrednim, o ile po pierwszym leczeniu chirurgicznym nie stwierdza się zmian przetrwałych lub są one niewielkie (30-50% przeżyć 5-letnich). Znaczne pogorszenie rokowania następuje w przypadku tzw. masywnej choroby przetrwałej (ok. 10% przeżyć 5-letnich) [8].

Rokowanie w raku surowiczym o niskim stopniu zróżnicowania (*high-grade*)

Rokowanie chorych z rozpoznaniem surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (*high-grade*) jest znacznie gorsze niż chorych na raka dobrze zróżnicowanego (*low-grade*). Dane dotyczące mediany przeżycia całkowitego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 6), na podstawie przeglądowej pracy poświęconej charakterystyce surowiczego raka jajnika w zależności od stopnia zróżnicowania histologicznego w 2-stopniowym systemie *high* i *low-grade* [17].

Tabela 6. Całkowite przeżycie chorych na surowiczego raka jajnika, w zależności od zróżnicowania histologicznego [17]

Parametr	Badanie	Surowiczy rak jajnika	
		Low-grade	High-grade
Mediana OS	Malpica 2004	4,2 lat	1,7 lat
Mediana OS u chorych w stadium III lub IV	Gershenson 2006	6,8 lat	n.d.*
5-letnie OS	Malpica 2004	40%	9%
	Seidman 2006	56%	34%

* Badanie obejmowało wyłącznie chore z rakiem dobrze zróżnicowanym (*low-grade*)

Rokowanie w zależności od pierwotnego umiejscowienia nowotworu (jajnik, jajowód, otrzewna)

Opublikowana w 2014 roku analiza danych 12 336 pacjentek z surowiczym rakiem o niskim stopniu zróżnicowania (*high-grade*) w bazie *National Cancer Institute* wykazała, że chore na raka jajowodu mogą mieć lepsze rokowanie od chorych na raka jajnika, otrzewnej i trzonu macicy, niemniej w żadnej z badanych subpopulacji 5-letnia przeżywalność nie przekroczyła 50%. Najniższy współczynnik przeżywalności 5-letniej odnotowano u kobiet z rozpoznaniem raka otrzewnej (Tabela 7)[18].

Tabela 7. 5-letnia przeżywalność chorych na raki surowicze o niskim stopniu zróżnicowania, z podziałem na umiejscowienie* [18]

Umiejscowienie	Stopień zaawansowania				Ogółem
	FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV	
Jajnik	83%	64%	34%	15%	37%
Jajowód	73%	62%	44%	22%	50%
Otrzewna**	bd	bd	bd	bd	26%

*W tabeli pominięto raka trzonu macicy; **Nie prowadzono szczegółowej oceny stopnia zaawansowania raków otrzewnej

Wyniki badań nie są jednak jednoznaczne w odniesieniu do różnic w rokowaniu – wcześniejsza praca (2006), analizująca dane zgromadzone w ciągu ponad 5 lat w brytyjskim ośrodku, nie wykazała różnic w charakterystyce

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

demograficznej, klinicznej ani w przeżywalności pomiędzy chorymi na surowiczego raka jajnika a chorymi na pierwotnego raka otrzewnej [19].

Rokowanie w raku nawrotowym

Odpowiedź na pierwszą chemioterapię uzyskiwana jest u ok. 70% chorych na raka jajnika w stadium zaawansowanym, ale u większości z nich dochodzi do nawrotu lub progresji (mediana czasu do progresji lub nawrotu: 18 miesięcy; mediana przeżycia całkowitego: 24 miesiące). W kolejnych liniach leczenia skuteczność leczenia maleje [8].

W przeprowadzonym w populacji polskich pacjentek rokowanie chorych ze wznową surowiczego gruczolakoraka jajnika było złe. Całkowity czas przeżycia od rozpoznania pierwotnego nowotworu wynosił średnio 20,8 (zakres: 2–71) miesięcy a czas przeżycia ze wznową - 7,2 (0,5–47) miesięcy [38].

Czynnikami powiązanymi ze skutecznością chemioterapii II linii są [8]:

- czas od pierwszego leczenia do nawrotu lub progresji,
- jakość pierwszej odpowiedzi na chemioterapię,
- wymiary guza w chwili nawrotu lub progresji,
- wartość CA 125.

Zgodnie z publikacją *Alsop i wsp. 2012* [61], w przypadku pacjentek, u których nawrót miał miejsce w czasie dłuższym niż 6 msc od pierwszej chemioterapii wystąpienie odpowiedzi na leczenie II linii w oparciu o związki platyny stwierdzono u 64,6% chorych.

W modelu predykcyjnym uwzględniającym jednocześnie wiele czynników najlepsze rokowanie mają chore, u których czas od pierwszego leczenia do nawrotu lub progresji przekroczył 18 miesięcy, z oceną sprawności w skali WHO 0 lub I oraz rakiem G1 lub G2: średnie przeżycie po nawrocie lub progresji w tej grupie pacjentek wynosi ok. 18 miesięcy. Krótszy czas do nawrotu lub progresji, stan sprawności 3 i G3 wyraźnie pogarsza rokowanie. Pojedyncze występowanie wymienionych czynników związane jest z rokowaniem pośrednim [8].

Znaczenie obecności mutacji w genach BRCA

Praktyczne znaczenie czynników o charakterze molekularnym nie zostało dotąd zadowalająco udowodnione [8], niemniej opublikowane w 2012 roku wyniki badania *Bolton i wsp.* wskazują, że nosicielstwo mutacji w genie BRCA1 lub BRCA2 w przypadku chorych z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika może być związane z lepszym rokowaniem. Pacjentki, u których stwierdzono obecność wspomnianych mutacji obciążone były niższym ryzykiem zgonu i zależność ta była silniejsza jeżeli kontrolowano – poza datą rozpoznania – czynniki takie jak stadium zaawansowania, stopień zróżnicowania nowotworu, typ histologiczny i wiek w momencie rozpoznania. Opisywaną zależność stwierdzono między innymi w populacji pacjentek z rozpoznaniem surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania histologicznego; HR zgonu: 0,41 (95% CI: 0,31; 0,53) [39]. Obserwacji wskazujących na korzystne znaczenie prognostyczne mutacji w genach BRCA dokonano także w populacji polskich chorych na raka jajnika – rak jajnika z patogenną mutacją w genie BRCA1 związany był z mniejszym ryzykiem nawrotu choroby i zgonu, niż sporadyczna postać tego nowotworu [29,22].

Również wyniki opublikowanej w 2014 roku metaanalizy 35 badań (*Sun 2014*) wskazują, że dysfunkcja genu BRCA u pacjentek z rozpoznaniem nabłonkowego raka jajnika może być korzystnym czynnikiem prognostycznym. Na 35 badań włączonych do przeglądu w 23 dysfunkcja BRCA była istotnie związana z korzystniejszym rokowaniem. Obecność mutacji w genie BRCA1 i/lub BRCA2 związana była z istotnie mniejszym ryzykiem zgonu - HR=0,67 (95% CI: 0,57; 0,78) oraz progresji - HR=0,65 (95% CI: 0,57; 0,73) [30].

Różnica w przeżywalności może wynikać zarówno z różnic w biologii nowotworów, jak i/lub różnic w odpowiedzi nosicieli mutacji w genie BRCA1 i/lub BRCA2 na leczenie [39]. Badania opublikowane w ostatnich latach wskazują na pozytywny związek mutacji w genach BRCA z odpowiedzią na pochodne platyny – w populacji chorych z nabłonkowym rakiem jajnika obecność mutacji gBRCA1/2 związana była z wyższym prawdopodobieństwem leczenia I linii oraz chemioterapii II i III linii z udziałem pochodnej platyny a także

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

dłuższym czasem wolnym od leczenia i czasem całkowitego przeżycia, w porównaniu z chorymi bez tych mutacji - niezależnie od stadium zaawansowania i czasu trwania pierwszej odpowiedzi na leczenie [28]. Ponadto w dużym (N=1001) australijskim badaniu kohortowym obecność mutacji gBRCA1/2 u chorych na nawrotowego surowiczego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej związana była z większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie – zarówno z udziałem, jak i bez udziału pochodnej platyny [61].

Pozytywny związek mutacji w genie BRCA1 i/lub w BRCA2 z przeżywalnością i odpowiedzią na pochodne platyny potwierdzono zarówno dla mutacji germinalnych, jak i somatycznych [40].

Rokowanie w surowiczym raku jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (rak jajnika typu II)

Biorąc pod uwagę ogół czynników rokowniczych, związanych z charakterystyką pacjentek należących do docelowej populacji, można stwierdzić, że pomimo korzystnego dla prognozy odpowiedzi na leczenie czynnika platynowrażliwości (związanego prawdopodobnie m.in. z obecnością mutacji BRCA), do wnioskowanego programu lekowego będą kwalifikowane chore obciążone złym rokowaniem - ze względu na typ histologiczny (rak surowiczy) i stopień zróżnicowania (*high-grade*) właściwe dla raka jajnika typu II.

Raki jajnika typu II, do których należy ok. 70% surowiczych raków jajnika (surowicze raki jajnika G3), cechują się, w porównaniu z typem I - pomimo większej wrażliwości na chemioterapię - niekorzystnym przebiegiem klinicznym. Są rozpoznawane w wyższym stadium zaawansowania, cechują się szybkim wzrostem i tendencją do szybkiego nawracania (Tabela 8) [14-20].

Tabela 8. Charakterystyka raków jajnika: typ I i typ II [15,16]

	Typ I	Typ II
Typ histologiczny i stopień zróżnicowania histologicznego	Surowiczy G1 i G2 Endometrioidalny G1 i G2 Śluzowy Jasnokomórkowy Brennera	Surowiczy G3 Endometrioidalny G3 Niezróżnicowany G3 Mięsakorak
Mutacje	KRAS, PTEN, BRAS, PAX8	TP53
Zaawansowanie w momencie rozpoznania	Mniejsze	Większe (w III i IV stopniu zaawansowania)
Wzrost	Powolny	Agresywny
Wrażliwość na chemioterapię	Mała	Duża
Nawroty	Rzadsze	Szybkie
Rokowanie	Dobre (przeżycie 5-letnie: 55%)	Złe (przeżycie 5-letnie: 30%)

2.6. Jakość życia

Rak jajnika jest chorobą związaną ze znaczącym obniżeniem jakości życia. Pogorszenie jakości życia wynika z wielu czynników, związanych zarówno z nasilaniem się objawów choroby i złym rokowaniem, jak i ze stosowanym leczeniem, zwłaszcza chemioterapią; negatywny wpływ tych czynników pogłębiany jest przez niekorzystne społeczne i finansowe konsekwencje choroby. Pogarszaniu się jakości życia pacjentki towarzyszy ponadto obniżanie się jakości życia jej opiekunów [41-43].

Rozpoznanie raka jajnika jest zdarzeniem ogromnie obciążającym emocjonalnie. Chore doświadczają przewlekłego niepokoju i lęku, związanego z niepożądanymi działaniami leczenia, ograniczeniami funkcjonowania oraz lęku przed nawrotem choroby i śmiercią. Badania wskazują, że lęk oceniany jako średni do wysokiego przeżywa do 50% chorych, a ok. 30% spełnia kryteria kliniczne depresji. Szczególne nasilenie dystresu związane

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

jest z nawrotem raka a nawet w okresie remisji strach przed nawrotem jest często tak silny, że nie pozwala cieszyć się odpowiedzią na leczenie [41].

U 1/3 chorych na raka jajnika występuje wodobrzusze, związane najczęściej ze zwiększeniem obwodu brzucha oraz bólem i dyskomfortem w jamie brzusznej, do których mogą dołączać trudności z siadaniem i chodzeniem, nudności i wymioty oraz obrzęki kończyn dolnych i duszność. Wśród objawów choroby, o szczególnie negatywnym wpływie na jakość życia wskazywane są ponadto bóle brzucha, wzdęcia, zaburzenia łaknienia, niestrawność i wymioty oraz problemy z przyrostem lub utratą wagi [41-43].

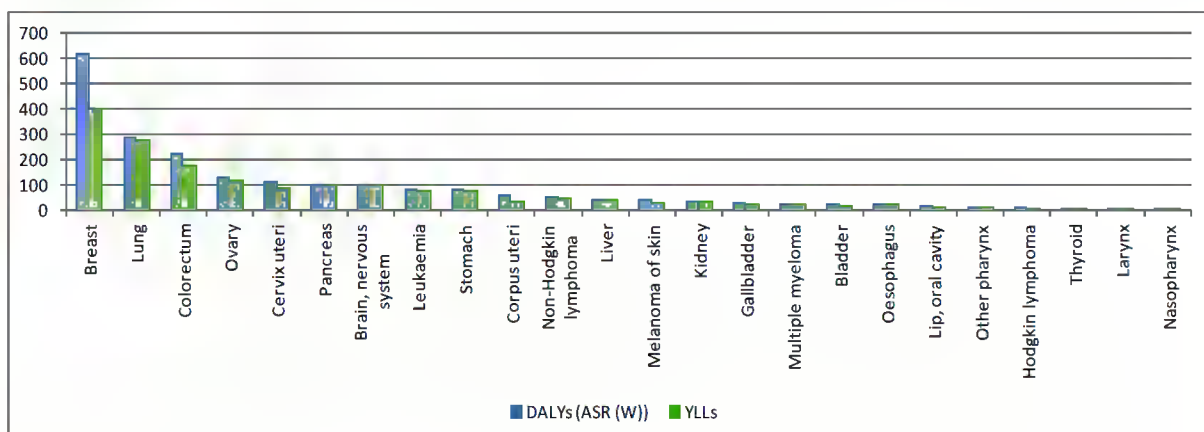
Chemioterapia, której ze względu na rozpoznanie w zaawansowanym stadium poddawanych jest większość pacjentek, może być związana z powikłaniami hematologicznymi, neurologicznymi, zaburzeniami ze strony układu pokarmowego i dermatologicznymi. Najczęściej obserwowanymi powikłaniami leczenia cytotoksycznego są wymioty i nudności. Dla wielu pacjentek szczególnie trudną konsekwencją chemioterapii jest, pomimo odwracalności, łysienie. Wśród ubocznych skutków leczenia raka jajnika, negatywnie rzutujących na jakość życia pacjentek, wymieniane są również: zmęczenie, zaburzenia seksualne, zaburzenia snu, nietrzymanie moczu i kału oraz ograniczenie mobilności [41-43].

Do trudnych przeżyć związanych z chorobą i leczeniem może dołączać - w przypadku młodszych pacjentek - żal z powodu utraty możliwości urodzenia dziecka i objawy przedwczesnej menopauzy wywołane leczeniem przeciwnowotworowym oraz brak akceptacji własnego ciała z powodu zmian w wyglądzie [41].

W kontekście jakości życia chorych na raka jajnika za istotny element oceny efektywności klinicznej leczenia podtrzymującego olaparybem, stosowanego u chorych znajdujących się w remisji po przebytej wcześniej chemioterapii, należy uznać potwierdzenie, że proponowane leczenie podtrzymujące wydłuży okres czasu wolnego od objawów choroby i konieczności poddawania się kolejnej chemioterapii, a jednocześnie nie spowoduje, w związku z działaniami niepożądanymi, pogorszenia jakości życia pacjentek.

2.7. Koszty choroby

Pomimo, iż rak jajnika jest chorobą sierocą, obciążenie związane z chorobą jest nieproporcjonalnie duże. Oszacowano, iż rak jajnik jest czwartym nowotworem pod względem wpływu na lata życia skorygowane niesprawnością (DALYs) i lata życia utracone dla kobiet z każdym rodzajem nowotworu w krajach rozwiniętych [111].



Rysunek 1. Porównanie wpływu raka jajnika i innego typu nowotworów na lata życia skorygowane niesprawnością (DALYs) [111]

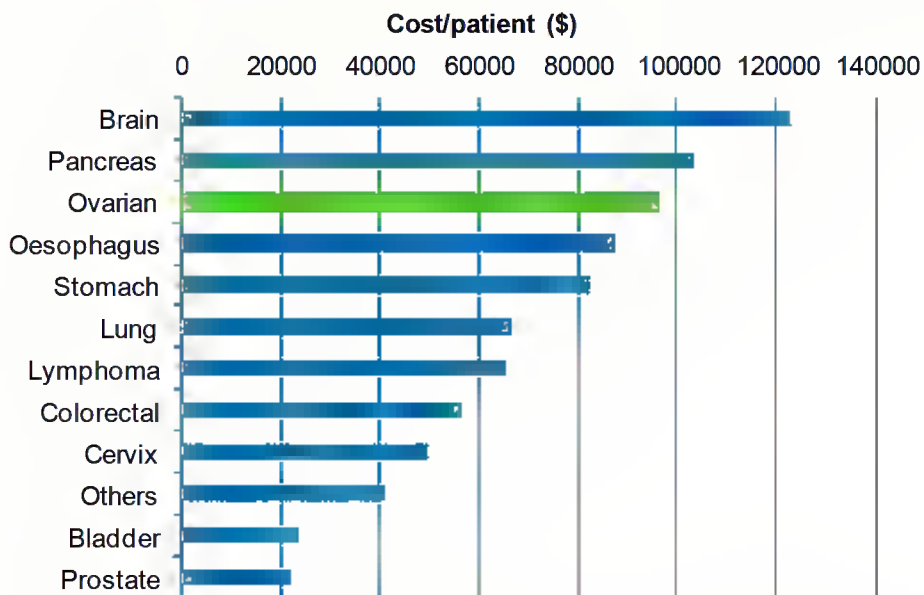
Obciążenie ekonomiczne w związku z rakiem jajnika jest znaczne i przewiduje się jego wzrost na skutek zmian przyrostu ludności oraz starzenia się populacji. Szacuje się, że koszty związane z rakiem jajnika w USA wzrosną

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

do 6,03 miliardów dolarów w 2020 roku od kwoty bazowej 5,12 miliardów dolarów w 2010 roku [112]. Brak jest szczegółowych badań dotyczących kosztów związanych z rakiem jajnika z mutacją w genach BRCA.

Koszty bezpośrednie

W USA przeprowadzono badanie porównujące koszty bezpośrednie związane z różnym typem nowotworów. Wykazano, że koszt związany z rakiem jajnika w pierwszym roku po diagnozie w przeliczeniu na jednego pacjenta jest jednym z najwyższych w rankingu wśród wszystkich typów nowotworu. Podobny trend zaobserwowano w przypadku kosztów w ostatnim roku życia [112].

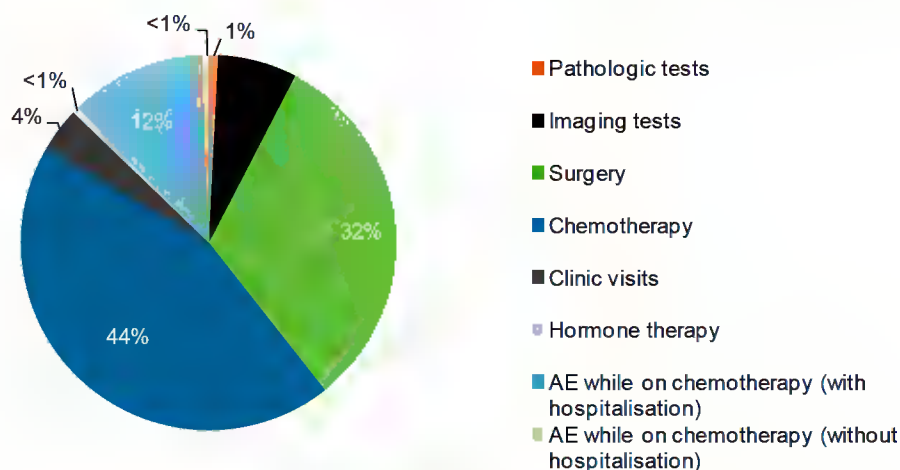


Rysunek 2. Porównanie średnich kosztów choroby w przeliczeniu na pacjenta w pierwszym roku po diagnozie, dla różnych typów nowotworu [112]

W badaniu amerykańskim, koszty bezpośrednie związane z rakiem jajnika były generowane głównie przez koszty hospitalizacji i zabiegów chirurgicznych, a w dalszej kolejności przez koszty chemioterapii [112].

Podobnie, w badaniu przeprowadzonym na terenie Australii, uwzględniającym koszty leczenia 85 kobiet z rakiem jajnika wykazano, że 75% całkowitych szacowanych kosztów choroby wynikało z kosztów chemioterapii oraz zabiegów chirurgicznych. Dodatkowo zwrócono uwagę na wysokie koszty hospitalizacji związanej ze zdarzeniami niepożądanymi podczas chemioterapii. Koszty badań diagnostycznych, koszty leków oraz koszty administracyjne nie stanowiły znaczącej pozycji w całkowitych kosztach bezpośrednich leczenia raka jajnika [113].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2



Rysunek 3. Udział poszczególnych pozycji kosztowych w całkowitym koszcie bezpośrednim związanym z rakiem jajnika w Australii [113]

Bezpośrednie koszty choroby w przypadku raka jajnika są wyższe u pacjentek w późniejszych stadiach choroby niż u pacjentek z wcześniejszych stadiach choroby. Koszty choroby są istotnie wyższe u kobiet z rakiem jajnika w III / IV stadium w porównaniu z kosztami w grupie kobiet z rakiem w fazie I /II (50945 \$ australijskich vs 31958 \$ australijskich; $p < 0,01$). W szczególności, koszty po chemioterapii pierwszego rzutu były znacznie wyższe w przypadku kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika w porównaniu z kobietami z wcześniejszych stadiach choroby (20744 \$ australijskich vs 5525 \$ australijskich; $p < 0,01$) [113].

Koszty pośrednie (społeczne)

Poza kosztami bezpośrednimi na całkowity koszt choroby składają się również koszty pośrednie, które obejmują utratę produktywności na skutek zachorowania lub przedwczesnego zgonu oraz niesprawności związanej z chorobą.

Brak jest opublikowanych dowodów na koszty społeczne, jakkolwiek oczekiwane koszty będą znaczące dla pacjentek z mutacją w genach BRCA i ich rodzin i będą wynikały z utraty pracy przez pacjenta lub opiekuna lub wcześniejszego przejścia na emeryturę.

Biorąc pod uwagę fakt, że średni wiek rozpoznania raka jajnika wynosi 65 lat i większość pacjentek nie jest już czynnych zawodowo, jest mało prawdopodobne aby utrata produktywności w znacznym stopniu przyczyniła się do całkowitych pośrednich kosztów choroby [114]. Niemniej jednak w przypadku populacji pacjentek z mutacją w genach BRCA średni wiek chorych w momencie wykrycia choroby jest niższy nawet o 10 lat w porównaniu do populacji ogółem [61], w związku z czym koszty utraty produktywności mogą być znaczne.

Wystąpienie choroby wpływa również negatywnie na możliwość wywiązywania się z obowiązków rodzinnych – chore, u których nowotwór zdiagnozowano w młodym wieku ponoszą koszty związane z opieką nad dziećmi [114].

Wyniki pochodzące z badania ankietowego przeprowadzonego wśród opiekunów onkologicznych w latach 2003 – 2006 zostały wykorzystane do oszacowania czasu poświęconego na sprawowanie nieformalnej opieki nad pacjentami z różnym typem nowotworu (w tym z rakiem jajnika) w trakcie 2 lat od diagnozy. Średni czas na opiekę nad pacjentką z rakiem jajnika został oszacowany na 3774,2 godzin co przekłada się na kwotę 66210\$ (95% CI 40750\$–91670\$) [115]. Zatem koszt czasu poświęconego na nieformalną opiekę nad pacjentem stanowi znaczący wkład w całkowite obciążenie chorobą. Brak jest natomiast oszacowań dotyczących kosztów utraty produktywności oraz innych kosztów pośrednich jak np. koszty podróży oraz koszty opieki nad członkami rodziny, zarówno w przypadku pacjenta jak i jego opiekuna. Czyni to bardzo trudnym właściwe oszacowanie całkowitego obciążenia chorobą.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

Dodatkowo, dostępne są tylko nieliczne dane dotyczące wpływu raka jajnika na rodziny obciążone mutacją w genach BRCA, w których kilku członków rodziny cierpi na nowotwór jajnika i/lub piersi. Wyniki jednego z badań wskazują, że badania przesiewowe w kierunku obecności mutacji w genach BRCA u kobiet z rakiem jajnika w oparciu o historię rodziny lub pochodzenie żydowskie jest kosztowo-efektywne, ponieważ może zapobiec wystąpieniu raka piersi i/lub jajnika u innych członków rodziny w pierwszym stopniu pokrewieństwa [116].

2.8. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

2.8.1. Zapadalność i rozpowszechnienie

Rak jajnika, jajowodu i otrzewnej

Świat, Europa, USA

Według informacji podawanych przez FIGO (2014) za raportem GLOBOCAN z 2010 r., rak jajnika stanowi piątą pod względem częstości rozpoznanie nowotworów złośliwych u kobiet w krajach rozwiniętych. Zapadalność na świecie szacowana jest na 6,3 na 100 tys. kobiet, a w krajach rozwiniętych – na 9,3 na 100 tys. kobiet [7]. Według EUCAN (dane na 2012 rok) współczynnik zapadalności na raka jajnika w Europie jest wyższy i wynosi 13,1 na 100 tys., w Unii Europejskiej – 12,6 na 100 tys. Wśród krajów europejskich najczęściej na ten nowotwór zapadają mieszkanki Łotwy, Polski i Bułgarii [44]. Współczynniki zapadalności na raka jajnika wg EUCAN w krajach europejskich przedstawiono w załączniku. Według badania opartego na danych z bazy EUROCARE (rozpoznanie z lat 1995-2002) współczynnik zapadalności na nowotwór złośliwy jajnika (C56) lub „innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych” (C57.0-C57.4) w krajach europejskich oszacowano na 20,2 na 100 000 [32].

Życiowe ryzyko zachorowania na raka jajnika w przypadku statystycznej kobiety jest mniejsze niż 2%, ale wzrasta do 4-5% jeżeli w rodzinie wystąpił jeden przypadek zachorowania, do 7% - przy dwóch zachorowaniach wśród członków rodziny, a u nosicielek mutacji w genach BRCA1 i/lub BRCA2 wynosi 30% - 40% [57, 93].

Pierwotny rak jajowodu jest najrzadziej rozpoznawanym nowotworem żeńskich narządów płciowych, z częstością występowania szacowaną na od 0,14% do 1,8% wszystkich nowotworów narządu rodnoego [10, 45,46,47]. Według przeglądu z 2006 roku (*Pectasides 2006*) w literaturze opisano dotychczas około 1200 przypadków pierwotnego raka jajowodu. Roczna zapadalność szacowana jest na 3,6 na milion kobiet w USA, a w Anglii i Walii notowanych jest 40 zachorowań rocznie. W fińskim badaniu z lat 90-tych raportowano wzrastającą zapadalność na ten nowotwór, przy współczynniku obliczonym z najnowszych zakresu danych (lata 1993-1997) na 5,4 przypadki nowych zachorowań na milion [47]. W raporcie *Orphanet* z 2014 roku rozpowszechnienie złośliwego nowotworu jajowodów szacowane jest, na podstawie przeglądu piśmiennictwa, na 1 na 100 tys. [45,48]. Uważa się, że częstość występowania pierwotnego raka jajowodu może być niedoszacowana, gdyż - ze względu na podobieństwo – część przypadków tego nowotworu może być błędnie identyfikowana jako rak jajnika [47].

Pierwotny rak otrzewnej występuje rzadko i stanowi, według danych *Orphanet*, ok. 10% surowiczych nowotworów występujących w obrębie miednicy (*pelvic serous carcinomas*) [49]. Jako odrębna jednostka chorobowa pierwotny rak otrzewnej został wyróżniony w 1959 roku, a opublikowane prace na temat tego nowotworu obejmują opisy przypadków i serii przypadków – wśród nich nieliczne obejmują więcej niż 100 osób [50].

Łącznie, tj. w tej samej populacji ogólnej, epidemiologię raków jajnika, jajowodu i otrzewnej, przeanalizowano w badaniu *Goodman 2009*, opierającym się na rejestrach prowadzonych w Stanach Zjednoczonych (dane z lat 1995-2004). Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności był najwyższy dla raka jajnika (119,9 na milion) a znacznie niższy w przypadku raka otrzewnej (6,78 na milion) i jajowodu (3,72 na milion). W każdym przypadku zachorowalność była wyższa w populacji białych kobiet – odpowiednio 125,77; 7,29 i 3,85 zachorowań na milion.

Rak otrzewnej był rozpoznawany w najpóźniejszych stadiach zaawansowania i u przeciętnie najstarszych kobiet [50].

Polska

W Krajowym Rejestrze Nowotworów najbardziej aktualne dane dotyczące zachorowań na choroby nowotworowe dotyczą okresu do 2012 roku. Wg zgromadzonych danych w Polsce nowotwory złośliwe jajnika (C56) stanowią ok. 5% zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet. W 2012 roku w Krajowym Rejestrze Nowotworów odnotowano 3544 zachorowań na ten nowotwór (85% rozpoznań potwierdzonych badaniem histopatologicznym) i stanowił on piąty pod względem częstości występowania nowotwór złośliwy rozpoznawany u kobiet. Rejestr nie podaje szczegółowych danych na temat częstości zachorowań na raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej. W 2012 roku rozpoznano nowotworu złośliwego innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57) odnotowano w 126, a nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48) – w 107 przypadkach [52, 54].

Zachorowalność na nowotwory złośliwe jajnika wzrastała do połowy lat 90-tych XX wieku, następnie obserwowano spadek i stabilizację zachorowalności [53]. Surowy współczynnik zachorowalności w 2012 roku wynosił, według Krajowego Rejestru Nowotworów, 17,8 / 100 000 [52]. Standaryzowany współczynnik 5-letniej zapadalności na rak jajnika w Polsce wynosi, wg GLOBOCAN, 60,4 / 100 000 [44]. Nie odnaleziono analogicznych wskaźników dla raka jajowodu i otrzewnej. Krajowy Rejestr Nowotworów gromadzi dane dla szerszych jednostek chorobowych wg ICD-10: C57 i C48 (patrz: Tabela 9).

W tabeli poniżej przedstawiono przegląd zidentyfikowanych wskaźników zapadalności i rozpowszechnienia dla raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej (lub dla szerszych kategorii, jeżeli właściwe rozpoznania nie były dostępne) w polskiej populacji.

Tabela 9. Wskaźniki zapadalności i rozpowszechnienia raka jajnika, jajowodu i otrzewnej dla Polski

Źródło (rok)	Jednostka chorobowa	Wartość (typ współczynnika)
<i>Zapadalność†</i>		
IARC – GLOBOCAN (2012) [44]	Rak jajnika	18,1 / 100 000 (standaryzowany)*
Krajowy rejestr nowotworów – raporty na podst. danych Centrum Onkologii (2012) [52]	C56 Nowotwór złośliwy jajnika	17,8 / 100 000 (surowy)
	C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	10,8 / 100 000 (standaryzowany)*
	C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	0,6 / 100 000 (surowy)
	C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych	0,3 / 100 000 (standaryzowany)*
Oberaigner 2012 – EUROCARE (1995-2002) [32]	C56.9 (jajnik), C57.0-C57.4 (inne i nieokreślone żeńskie narządy płciowe)	Kraków: 28,9 (95% CI: 26,9; 31,0) / 100 000 (standaryzowany)*
		Kielce: 18,6 (95% CI: 17,3; 20,0) / 100 000 (standaryzowany)*
		Warszawa: 19,3 (95% CI: 18,3; 20,4) / 100 000 (standaryzowany)*
<i>Rozpowszechnienie</i>		
IARC – GLOBOCAN (2012) [44]	Rak jajnika	18,31 / 100 000 / rok (standaryzowany)*
		43,34 / 100 000 / 3 lata (standaryzowany)*
		60,4 / 100 000 / 5 lat (standaryzowany)*
Raport Centrum Onkologii 2012 [54]	C56 Nowotwór złośliwy jajnika	10 267 / 5 lat** (liczba chorych)
		16 061 / 10 lat*** (liczba chorych)

† Współczynnik roczny, o ile nie podano inaczej

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płatynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

- Współczynnik standaryzowany wg wieku
- ** Chorobowość 5-letnia, rozpoznanie w latach 2008-2012
- *** Chorobowość 10-letnia, rozpoznanie w latach 2003-2012

Ryzyko zachorowania na raka jajnika jest związane z wiekiem. W Polsce większość (80%) zachorowań na raka jajnika następuje po 50 roku życia, w czym 50% rozpoznani ustalanych jest u kobiet pomiędzy 50 a 69 rokiem życia. Jednocześnie jednak raka jajnika należy do najczęstszych nowotworów u kobiet młodych – w 2012 r. był trzecim nowotworem złośliwym, stanowiącym 6% zachorowań w tej grupie [53,54]. Średni wiek rozpoznania raka jajowodu wynosi 55-60 lat, ale opisywano również przypadki zachorowań wśród młodych kobiet w wieku 17-19 lat [46,47].

Pozostałe badania dotyczące epidemiologii raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej w Polsce przeprowadzono na ograniczonych populacjach pacjentek (pojedyncze ośrodki), ponad dekadę temu. Zidentyfikowane publikacje nie podają jednak wskaźników zapadalności ani rozpowszechnienia choroby w populacji ogólnej (Suchocki 2002 [55], Nowak 2002 [56]).

Pozostałe zidentyfikowane polskie badania - dotyczące częstości występowania w polskiej populacji raka jajnika z mutacją w genach BRCA - opisano w dalszej części przeglądu.

Platynowrażliwy nawrotowy surowiczy rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania, z dziedziczną lub somatyczną mutacją w genach BRCA

W ramach przeglądu badań epidemiologicznych nie zidentyfikowano wskaźników zapadalności, rozpowszechnienia ani umieralności odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej populacji docelowej (j.w.).

Decyzja EMA o przyznaniu statusu leku sierocego produktowi leczniczemu Lynparza®, opierała się między innymi na oszacowaniu odpowiednio niskiej (<5 na 10 000 mieszkańców Unii Europejskiej) liczby chorych na raka jajnika [78]. Populacja chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego jest dodatkowo zawężona innymi, poza rozpoznaniem, kryteriami kwalifikacji.

Sporządzono tabelaryczny przegląd danych cząstkowych – częstości występowania poszczególnych charakterystyk docelowej grupy chorych - pozwalających na szacowanie liczebności chorych spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, w połączeniu ze wskaźnikami epidemiologicznymi dla raka jajnika, jajowodu i otrzewnej (Tabela 11).

Zgodnie z danymi podawanymi przez FIGO (2014) rak typu HGSC (surowiczy, o niskim stopniu zróżnicowania histologicznego) jest najczęściej występującym rakiem jajnika (70%) [7].

W tabeli poniżej przedstawiono parametry wykorzystane do oszacowania populacji docelowej na potrzeby analizy wpływu na budżet wraz ze źródłami danych, na podstawie których szacowanowano poszczególne odsetki chorych.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

Tabela 10. Parametry wykorzystane do oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia olaparybem

Parametr	Wartość	Źródło/Komentarz
Odsetek pacjentek z surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania	70%	[7, 14]
Częstość występowania mutacji w genie BRCA1 lub BRCA2	15,1%	Średnia z wartości określających częstość występowania mutacji w genach BRCA1/2 u pacjentek z rakiem jajnika w oparciu o badania przeprowadzone w Polsce [29, 65, 94]. Uwzględniono publikacje, w których oceniano częstość występowania mutacji w zarówno w genie BRCA1 jak i w genie BRCA2.
Wskaźniki wykorzystane w oszacowaniu wielkości populacji w oparciu o dane dla zapadalności		
Pacjentki otrzymujące chemioterapię opartą o pochodne platyny w pierwszej linii leczenia	90%	Zgodnie z opinią eksperta medycznego co najmniej 90% chorych w pierwszej linii leczenia zastosuje chemioterapię opartą o pochodne platyny
Platynowrażliwość na pierwszą chemioterapię opartą o pochodne platyny	85%	Zgodnie z pracą Alsop 2012 [61] (odsetek pacjentów opornych na leczenie związkami platyny określono na 14,9%) oraz opinią eksperta, który określił częstość uzyskania platynowrażliwości na pierwszą linię leczenia w zakresie od 80-90%; do kalkulacji przyjęto wartość średnią na poziomie 85%
Pacjentki otrzymujące drugą linię chemioterapii opartą o pochodne platyny	90%	Zgodnie z opinią eksperta 90% chorych z platynowrażliwą postacią raka jajnika otrzymuje drugą chemioterapię opartą o pochodne platyny
Chore, u których uzyskano odpowiedź na drugą linię chemioterapii opartej o pochodne platyny	80%	Założenie konserwatywne, niezaniżające wielkości populacji docelowej
Wskaźniki wykorzystane w oszacowaniu wielkości populacji w oparciu o dane dla chorobowości		
Pacjentki otrzymujące i odpowiadające na chemioterapię drugiej i kolejnych linii opartej o związki platyny	40%	Założenie konserwatywne, niezaniżające wielkości populacji docelowej
Pacjentki spełniające kryteria programu lekowego	50%	Założono, że ze względu na zaawansowany wiek pacjentek oraz kilka wcześniejszych rzutów leczenia chemioterapeutycznego jedynie u połowy chorych spełniających główne kryteria kwalifikacji (tj. obecność mutacji w genach BRCA, platynowrażliwość, odpowiedź na leczenie ostatniej chemioterapii opartej o związki platyny) wyniki badań laboratoryjnych oraz stan sprawności ogólnej wg klasyfikacji ECOG pozwolą na rozpoczęcie terapii olaparybem

Szczegółowe, finalne oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono w ramach załączonej do wniosku o refundację analizy wpływu na budżet.

Tabela 11. Przegląd danych w zakresie charakterystyki chorych na raka jajnika, jajowodu i otrzewnej pod względem częstości występowania typu surowiczego, niskiego stopnia zróżnicowania i mutacji w genach BRCA, z wyszczególnieniem danych dotyczących polskiej populacji

Źródło, metodyka	Populacja	Poszukiwane częstości
<i>Dane uzyskane w polskiej populacji chorych</i>		
Ratajska 2015 [94], Seria przypadków, Polska (Gdańsk, Gdynia), 2012-2013	Chore na raka jajnika (N=134)	W całej badanej populacji (N=134): <ul style="list-style-type: none"> • Mutacje w genie BRCA1 (c.301+7G>A) lub BRCA2 (c.9486_9488del): 14,9% • Typ surowiczy: 77,6% W populacji chorych na raka jajnika z mutacją w genach BRCA1/2 (N=20): <ul style="list-style-type: none"> • surowiczy gruczolakorak jajnika: 85%
Blecharz 2012 [64], Seria przypadków, Polska (Kraków), 2004-2008	Chore na raka jajnika (N=545)	W całej badanej populacji (N=545): <ul style="list-style-type: none"> • gBRCA1m (C61G, 5382insC, 189delAG, i inne): 12,1%†† W populacji chorych na raka jajnika z gBRCA1m (N=66): <ul style="list-style-type: none"> • Typ surowiczy: 37,9% • G3: 70%
Oberaigner 2012 [32], Analiza danych z bazy EUROCARE; Europa, w tym Polska (Kraków, Kielce, Warszawa), 1995-2002	Złośliwe nowotwory jajnika – kody rozpoznawcze: C56.9 (jajnik), C57.0-C57.4 (inne i nieokreślone żeńskie narządy płciowe, w tym jajowód); N=97 691	W populacji polskiej (N=2537): <ul style="list-style-type: none"> • Typ surowiczy: 40,2%
Brożek 2008 [65], Seria przypadków, Polska (Gdańsk), 1995-2004	Chore z rozpoznaniem pierwotnego, inwazyjnego raka jajnika (N=151)	W całej badanej populacji (N=151): <ul style="list-style-type: none"> • gBRCA1/2m: 13,9% (w tym gBRCA1m: 81%; gBRCA2m: 19%) W populacji chorych na pierwotnego, inwazyjnego raka jajnika z gBRCA1/2m (N=21): <ul style="list-style-type: none"> • Typ surowiczy: 66,7%†† • G3: 50,0%†† • G2-3: 100%††
Gronwald 2006 [66], Analiza danych pacjentek zidentyfikowanych na podstawie ankiet; Polska (8 ośrodków); 1999-2004	Chore na raka jajnika (N=609)	W całej badanej populacji (N=609): <ul style="list-style-type: none"> • gBRCA1m (5382insC, 300T>G lub 4154delA): 12,3%
Majdak 2005 [29], Seria przypadków, Polska (Gdańsk), 1997-2002	Chore z rozpoznaniem pierwotnego, nabłonkowego raka jajnika, z uwzględnieniem pierwotnego raka otrzewnej (N=205)	W całej badanej populacji (N=205): <ul style="list-style-type: none"> • pierwotne umiejscowienie raka w jajniku / otrzewnej: 100% / 0%

		• BRCA1m: 16,6%††
Menkiszak 2003 [67] 2 serie przypadków, Polska; 1999-2001	<ul style="list-style-type: none"> • Seria 1: chore z nowym rozpoznaniem inwazyjnego raka jajnika (N=364) • Seria 2: chore z rozpoznaniem rodzinnego raka jajnika (N=177) 	Seria 1 (N=364): • gBRCA1m (5382insC, 300T>G lub 4154delA): 13,5% Seria 2 (N=177): • gBRCA1m (5382insC, 300T>G lub 4154delA): 32,8%
Menkiszak 2002 [68] Seria przypadków, Polska; 1994-2000	Chore z rozpoznaniem dziedzicznego raka jajnika (N=142) oraz: <ul style="list-style-type: none"> • Grupa 1: ≥2 przypadki raka jajnika w rodzinie u krewnej I lub 2 stopnia (N=83) • Grupa 2: współwystępujący rak piersi lub rak piersi rozpoznany do 50 r.ż. u krewnej I stopnia lub 2 stopnia po stronie męskiego przodka (N=19) • Grupa 3: mutacja założycielska BRCA1 (5382insC, 300T>G lub 4154delA) (N=32) 	W grupie 1 / grupie 2 / grupie 3*: <ul style="list-style-type: none"> • Typ surowiczy: 85,4% / 85,7% / 88,8% • G3: 81,25% / 50,0% / 73,9%
Nowak 2002 [56] Seria przypadków, Polska (Łódź); 1996-1999	Pacjentki operowane z powodu guzów jajnika (N=326)	W całej badanej populacji (N=326): <ul style="list-style-type: none"> • guz złośliwy: 18,4% W populacji z guzem złośliwym jajnika (N=60): <ul style="list-style-type: none"> • guz pochodzenia nabłonkowego: 83,4%
Menkiszak 1998 [69], Seria przypadków, Polska (Pomorze Zachodnie – przypadki zgłoszone do centralnego rejestru nowotworów METORG Regionalnego Szpitala Onkologicznego w Szczecinie); 1990-1997	Raki jajnika (N=258)	W całej badanej populacji (N=258): <ul style="list-style-type: none"> • rak jajnika z cechami nowotworów dziedzicznych: 54,26%††***
Dane z badań wtórnych (przeglądy, metaanalizy)		
Bołton 2012 [39], Metaanaliza 26 badań oceniających przeżywalność; 1987-2010	Inwazyjny nabłonkowy rak jajnika (N=4 284)	W całej badanej populacji: <ul style="list-style-type: none"> • Typ surowiczy: 67%* • gBRCA1m / gBRCA2m: 21,2% / 7,1%†† W populacji z inwazyjnym, nabłonkowym rakiem jajnika z gBRCA1m / gBRCA2m*: <ul style="list-style-type: none"> • Typ surowiczy: 74% / 80%
Pectasides 2006 [47], Badanie wtórne – przegląd badań	Nabłonkowe raki jajnika i pierwotne raki jajowodu (przegląd badań)	W całej badanej populacji: <ul style="list-style-type: none"> • Typ surowiczy: 75% (60%-80%) / 49,5-83,3% • G3: 50% / 50%-65%

Międzynarodowe analizy rejestrów		
Oberaigner 2012 [32], Analiza danych z bazy EUROCARE; Europa, 1995-2002	Złośliwe nowotwory jajnika – kody rozpoznania: C56.9 (jajnik), C57.0-C57.4 (inne i nieokreślone żeńskie narządy płciowe, w tym jajowód); N=97 691	W całej badanej populacji (N=74 993)*: • Typ surowiczy: 45,8
Heintz 2006a [33], 26. raport FIGO na temat wyników leczenia nowotworów ginekologicznych: rak jajnika, dane z ośrodków w 36 krajach świata; 1999-2001	Nowotwory złośliwe jajnika, uwzględnieniem nowotworów złośliwych i o pośredniej złośliwości (N=7314)	Wśród nowotworów jajnika (N=5915)*: • G3: 37,7%†† Wśród nabłonkowych nowotworów złośliwych (N=5883)*: • Typ surowiczy: 52,4%††
Heintz 2006b [34], 26. raport FIGO na temat wyników leczenia nowotworów ginekologicznych: rak jajowodu, dane z ośrodków w 24 krajach świata; 1999-2001	Raki jajowodu (N=175)	W całej badanej populacji (N=175): • Typ surowiczy: 49,7%††
Analizy rejestrów krajowych (zagranicznych), serie przypadków		
Matsuno 2013 [60], Analiza danych z rejestru SEER's RTR; USA (Hawaje i Iowa), 1983-2004	Pierwotne, inwazyjne raki jajnika (N=664); rasa biała: 42,5%	W całej badanej populacji (N=664): • Typ surowiczy: 45% • G3/G4: 39,9%/14,6% Wśród raków surowicznych (N=298): • G3/G4: 48,7%/18,8%
Alsop 2012 (Australian Ovarian Cancer Study Group) [61] Badanie prospektywne - kohortowe, Australia; 2002-2006	Kobiety w wieku 18-80 lat, z nowym, potwierdzonym histologicznie rozpoznaniem inwazyjnego, nabłonkowego raka jajnika, otrzewnej lub jajowodu, z wyłączeniem raków o granicznej złośliwości i śluzowych (N=1001)	W populacji z surowiczym rakiem o niskim stopniu zróżnicowania (<i>high-grade</i>) (N=433): • gBRCA1/2m: 22,6% W populacji z rakiem surowiczym (N=709): • gBRCA1/2m: 16,6% W populacji z rakiem G2 (N=168) / G3 (N=567): • gBRCA1/2m: 10,7% / 16,8%

<p>Dann 2012 [70], Seria przypadków (z rejestru), USA; 1999-2007</p>	<p>Pacjentki z rozpoznaniem zaawansowanego nabłonkowego raka jajnika, leczone chemioterapią z udziałem pochodnych platyny, z uwzględnieniem pierwotnego raka jajowodu i otrzewnej (N=53)</p>	<p>W całej badanej populacji (N=53):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ surowiczy (papillary serous): 73,6%†† • G3: 73,6%†† • Rak platynowrażliwy (czas wolny od choroby >6 mies. od ukończenia pierwotnej CTH): 54,7%†† • BRCA1m / BRCA2m: 22,6% / 5,7%††○ <p>W populacji chorych na zaawansowanego nabłonkowego raka jajnika z BRCA1/2m (N=15):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ surowiczy (papillary serous): 73,3%†† • G3: 80%†† • Rak platynowrażliwy (czas wolny od choroby >6 mies. od ukończenia pierwotnej CTH): 73,3%†† <p>W populacji chorych na zaawansowanego nabłonkowego raka jajnika – platynowrażliwych (N=29):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pierwotne umiejscowienie w jajniku / jajowodzie / otrzewnej: 86,2% / 3,4% / 10,3%†† • G3: 65,5%†† • BRCA1/2m: 37,9%††
<p>Hyman 2012 [71], Seria przypadków, USA; 1996-2011</p>	<p>Nowe, potwierdzone histologicznie rozpoznania surowiczego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej w stadium III lub IV, w przypadku których wykonano test wykrywający obecność mutacji BRCA w okresie do 24 miesięcy od rozpoznania (N=190)</p>	<p>W całej badanej populacji (N=190):</p> <ul style="list-style-type: none"> • BRCA1m / BRCA2m: 15,8% / 8,9%
<p>Yang 2011 [72], Analiza danych udostępnianych w ramach Cancer Genome Atlas Project, USA; 2009-2010</p>	<p>Surowicze raki jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (high-grade): G2-3 (N=316)</p>	<p>W całej badanej populacji*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • G3: 91% • BRCA1m / BRCA2m: 11,7% / 9,2%
<p>The Cancer Genome Atlas Research Network 2011 [73] Analiza danych udostępnianych w ramach Cancer Genome Atlas Project, USA;</p>	<p>Próbki pobrane od nowozdiagnozowanych pacjentek z rozpoznaniem zaawansowanego (stadium II-IV) surowiczego gruczolakoraka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (high-grade), poddanych leczeniu operacyjnemu, wcześniej nieleczonych z powodu raka jajnika (N=489)</p>	<p>W całej badanej populacji (N=489):</p> <ul style="list-style-type: none"> • gBRCA1m / gBRCA2m: 9% / 8% • sBRCAm: 3%
<p>Hennessy 2010 [23], Analiza losowej próby przypadków, USA; 1990-2006</p>	<p>Raki jajnika (N=235)</p>	<p>W całej badanej populacji (N=235):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typ surowiczy: 79% • G3: 76,5% • Typ surowiczy G3: 67,2%††

		<ul style="list-style-type: none"> • BRCA1/2m: 18,3%†† Wśród surowicznych raków jajnika (N=79): <ul style="list-style-type: none"> • BRCA1/2m: 21,0%†† Wśród raków jajnika G3 (N=180): <ul style="list-style-type: none"> • BRCA1/2m: 20,6%†† Wśród surowicznych raków G3 (N=158): <ul style="list-style-type: none"> • BRCA1/2m: 22,8%
Goodman 2009 [50], Analiza danych z 24 rejestrów; USA, 1995-2004	Nowotwory złośliwe jajnika, otrzewnej i jajowodu - kody rozpoznania: C48.1-8 (otrzewna), C56.9 (jajnik), C57.0 (jajowód); wyłącznie przypadki potwierdzone histologicznie; analizie poddano wyłącznie raki (N=112 541)	Wśród nowotworów złośliwych jajnika /jajowodu /otrzewnej: <ul style="list-style-type: none"> • Rak: 91,2 /93,7 /77,0% Wśród raków jajnika /jajowodu /otrzewnej (N=112 541): <ul style="list-style-type: none"> • Typ surowiczny**: 45,7 / 40,1 / 70,1%†
Press 2008 [74], Seria przypadków, Kanada; 2004-2005	Próbki pobrane od kolejnych chorych z rozpoznaniem inwazyjnego nabłonkowego raka jajnika, z wyłączeniem raków śluzowych, poddanych chirurgii cytoredukcyjnej (N=49)	W całej badanej populacji (N=49): <ul style="list-style-type: none"> • BRCA1m: 18% (8 gBRCA1m, 1 sBRCA1m) • BRCA2m: 6% (2 gBRCA2m, 1 sBRCA2m) Wśród surowicznych raków o niskim stopniu zróżnicowania lub niezróżnicowanych (N=38): <ul style="list-style-type: none"> • BRCA1/2m: 31,6% (9 BRCA1m, 3 BRCA2m)††
Chetrit 2008 [75], Badanie kliniczno-kontrolne, Izrael; 1994-1999	Chore z rozpoznaniem inwazyjnego nabłonkowego raka jajnika, które wyraziły zgodę na osobisty wywiad i poddały się testom nosicielstwa mutacji BRCA1/2 (N=779)	W całej badanej populacji (N=779): <ul style="list-style-type: none"> • Typ surowiczny: 57,1% • Źle zróżnicowane lub anaplastyczne: 58,8% • gBRCA1/2m (3 mutacje założycielskie w Izraelu): 28,9%
Stewart 2007 [62], Analiza rejestrów, USA; 1998-2003	Pierwotne raki jajowodu (N=3051)	Wśród gruczolakoraków jajowodu (88% pierwotnych raków jajowodu): <ul style="list-style-type: none"> • Typ surowiczny: 44%.
Menczer 2003 [76], Badanie epidemiologiczne, Izrael; 1994-1999	Chore na inwazyjnego raka jajnika w stadium III-IV i pierwotnego raka otrzewnej, poddane testom na nosicielstwo germinalnych mutacji BRCA1/2 w Izraelu; tylko nowe rozpoznania, potwierdzone histologicznie (N=677)	W populacji z inwazyjnym rakiem jajnika / otrzewnej w stadium III-IV (N=609 / 68): <ul style="list-style-type: none"> • gBRCA1/2m: 29,7% / 27,9% • Typ surowiczny: 63,7% / 82,3%
Alvarado-Cabrero 1999 [63], Seria przypadków, USA	Raki jajowodu (N=105)	Wśród raków jajowodu, z wyłączeniem raków <i>in situ</i> (N=103): <ul style="list-style-type: none"> • Typ surowiczny: 49,5%††

		Wśród surowiczych raków jajowodu (N=51):
		• G3: 76,5%††
Bandera 1998 [77]	Chore z rozpoznaniem brodawkowatego surowiczego raka otrzewnej (N=17)	W całej badanej populacji:
Seria przypadków, USA; 1990-1995		• gBRCA1m: 11% (95% CI: 7; 37)

* Odsetek z liczby chorych, w której analizowano wyniki w publikacji źródłowej

** Należy mieć na uwadze, że w badanej próbie odnotowano duży odsetek (>20%) raków określonych jako „gruczolakorak, bliżej nieokreślony” lub „nieokreślony”, zwłaszcza wśród raków jajowodu

***Wyodrębniono grupy: (1) dziedziczny rak jajnika dotyczący tylko jajnika; (2) zespół sutek-jajnik; (3) zespół Lynch II (4) rodzinna agregacja różnych raków z współwystępowaniem raka jajnika; (5) rak jajnika zdiagnozowany poniżej 44 r.ż.

† Odsetki standaryzowane wg wieku (populacja standardowa USA)

†† Obliczono na podstawie innych danych dostępnych w publikacji

○ Z czego w podgrupie chorych, dla których były dostępne próbki zdrowej tkanki (N=12) u 4 (33,3%) wykryto mutację somatyczną

2.8.2. Umieralność

Pomimo rzadkości występowania, w krajach rozwiniętych rak jajnika związany jest z największą umieralnością z powodu nowotworów narządów płciowych kobiecych [57]. Według EUCAN współczynnik umieralności z powodu raka jajnika w krajach Unii Europejskiej wynosi przeciętnie 7,4 na 100 000, a Polska – z umieralnością na poziomie 10,3 na 100 000 należy do krajów o największej umieralności z powodu tego nowotworu (za Łotwą i Litwą) [44].

Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2012 w Polsce odnotowano 2432 zgonów z powodu nowotworu złośliwego jajnika (C56). Rozpoznanie to stanowiło ok. 6% przyczyn zgonów z powodu nowotworu złośliwego u kobiet i – pod względem częstości występowania - czwartą przyczyną śmierci. W tym samym roku wystąpiło 278 i 117 zgonów z powodu rozpoznania, odpowiednio, C57 i C48 (0,66 i 0,28% zgonów z powodu nowotworów złośliwych wśród kobiet) [52,54]. Surowe współczynniki umieralności oszacowane wg danych z Krajowego Rejestru Nowotworów na 2012 rok, z powodu rozpoznania C56, C57 i C48 wynosiły, odpowiednio, 12,2; 1,4 i 0,6 na 100 000 [52].

Zidentyfikowane współczynniki umieralności dla polskiej populacji przedstawiono w tabeli (Tabela 12).

Tabela 12. Wskaźniki umieralności z powodu raka jajnika, jajowodu i otrzewnej dla Polski

Źródło (rok)	Parametr	Wartość (typ współczynnika)
IARC – GLOBOCAN (2012) [44]	Zgony z powodu raka jajnika	10,3 / 100 000 / rok (standaryzowany)*
Krajowy rejestr nowotworów – raporty na podst. danych Centrum Onkologii (2012) [52]	Zgony z powodu “C56 Nowotwór złośliwy jajnika”	12,2 / 100 000 / rok (surowy)
		6,4 / 100 000 / rok (standaryzowany)*
	Zgony z powodu “C57 Nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych”	1,4 / 100 000 / rok (surowy)
		0,6 / 100 000 / rok (standaryzowany)*
	Zgony z powodu “C48 Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej”	0,6 / 100 000 / rok (surowy)
		0,3 / 100 000 / rok (standaryzowany)*

* Współczynnik standaryzowany wg wieku.

2.9. Leczenie

Poniżej opisano zasady leczenia chorych na raka jajnika – leczenie pierwotne i leczenie nawrotu – według aktualnych polskich zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej/Polskiej Unii Onkologii (*Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*) [13] oraz Zaleceń Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej (*Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące nabłonkowych nowotworów jajnika: raka jajnika oraz guzów o granicznej złośliwości*) [79]. Postępowanie kliniczne dla surowiczego raka o niskim stopniu zróżnicowania jajnika, jajowodu i otrzewnej jest jednakowe [7].

Szczegółowe zestawienie aktualnych wytycznych praktyki klinicznej – polskich, międzynarodowych i zagranicznych, w zakresie leczenia nawrotów platynowrażliwych, ze szczególnym uwzględnieniem leczenia podtrzymującego i populacji chorych z rakiem surowiczym o niskim stopniu zróżnicowania i mutacją w genach BRCA, przedstawiono w odrębnym rozdziale (4.1).

Leczenie pierwotne

Podstawą leczenia pierwotnego jest postępowanie skojarzone, obejmujące leczenie chirurgiczne i chemioterapię [13].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu *podtrzymującym* pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

Leczenie chirurgiczne ma na celu potwierdzenie rozpoznania raka jajnika, określenie stopnia zaawansowania oraz maksymalną cytoredukcję nowotworu. Decyzja o zakresie zabiegu i zastosowaniu cytotoksycznego leczenia uzupełniającego uzależniona jest głównie od stopnia zaawansowania nowotworu. W niskich stopniach zaawansowania (I–IIA) leczenie chirurgiczne obejmuje obustronne usunięcie przydatków, całkowite wycięcie macicy, wycięcie sieci większej, pobranie płynu i popłuczyn do badania cytologicznego, pobranie rozmazów i losowe pobranie wycinków z otrzewnej oraz limfadenektomię miedniczą i aortalną. U młodych kobiet z rakiem w stopniu IA można, w wybranych przypadkach, pozostawić macicę i drugi jajnik. W przypadku nowotworu o wyższym stopniu zaawansowania (IIB–IV) celem zabiegu jest całkowita cytoredukcja, czyli brak makroskopowych resztek w jamie brzusznej. Zakres resekcji obejmuje procedury analogiczne do wykonywanych w niskich stopniach zaawansowania oraz często resekcje odcinkowe jelita grubego lub cienkiego, otrzewnej pokrywającej przeponę i zmian w wątrobie. W przypadku braku całkowitej cytoredukcji należy rozważyć po 3 cyklach chemioterapii operację odroczoną (*interval debulking/cytoreductive surgery*), a następnie kontynuować chemioterapię (ogółem 6 cykli). Nie jest obecnie zalecane w praktyce klinicznej wykonywanie tak zwanych zabiegów drugiego wglądu (*second-look operations*) [13].

Chemioterapia – wskazania do leczenia systemowego uzależnione są od stopnia zaawansowania, jakości leczenia chirurgicznego (w tym prawidłowej oceny stopnia zaawansowania) oraz stopnia złośliwości histologicznej (cechy G). U chorych w grupie dobrego rokowania (IA lub IB G1) możliwe jest odstępianie od pooperacyjnej chemioterapii (jeżeli ocena zaawansowania została prawidłowo przeprowadzona, tj. wykonano limfadenektomię miedniczą i okołoaortalną). U pozostałych chorych w stopniu I stosowana jest chemioterapia z udziałem pochodnej platyny i paklitakselu (3–6 cykli) lub pochodnej platyny w monoterapii (6 cykli). U chorych na zaawansowanego raka jajnika (II - IV) leczenie pooperacyjne składa się z 6 cykli chemioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i taksoidu (paklitaksel); w przypadku nadwrażliwości na paklitaksel można zastosować docetaksel. Leczenie dootrzewnowe w skojarzeniu z systemowym jest wskazane jedynie u chorych z pozostawionymi po cytoredukcji zmianami o wielkości poniżej 1 cm [13].

Leczenie celowane polega na zastosowaniu bewacyzumabu w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej linii u pacjentów z nowotworem w stanie zaawansowania III i IV i z resztkami >1 cm, w schemacie paklitaksel + karboplatyna, z następowym leczeniem podtrzymującym bewacyzumabem w monoterapii. Badania wskazują, że takie postępowanie może wydłużyć czas do nawrotu choroby, a także – wyłącznie u chorych w III i IV stopniu zaawansowania i resztkami po cytoredukcji >1 cm – czas przeżycia [13].

Chemioterapia neoadjuwantowa (paklitaksel + karboplatyna) ma zastosowanie w przypadkach chorych w stopniu III i IV zaawansowania, u których nie jest możliwe wykonanie pierwotnej cytoredukcji. Po 3 cyklach chemioterapii rozważane jest przeprowadzenie operacji odroczonej. Do leczenia neoadjuwantowego kwalifikują się wyłącznie chore z histologicznym lub cytologicznym potwierdzeniem raka jajnika, obecnością guza w przydatkach oraz stosunkiem CA 125 do CEA wynoszącym 25:1 [13].

Chemioterapia konsolidująca u chorych z całkowitą remisją po chemioterapii I linii nie ma obecnie zastosowania (wartość takiego postępowania nie została potwierdzona) [13].

Ocena wyników leczenia

Oceny wyników chemioterapii I linii dokonuje się w 28 dni od zakończenia leczenia, na podstawie wyników badania podmiotowego i przedmiotowego, badania ginekologicznego *per vaginam* i *per rectum* wraz z badaniem przy użyciu wzorników pochwoowych, USG przezpochwoowego i USG jamy brzusznej, podstawowego badania krwi i moczu, stężenia antygenów surowiczych oznaczanych w trakcie leczenia, RTG lub KT klatki piersiowej oraz KT miednicy mniejszej i jamy brzusznej [79].

Obrazowa ocena wyniku leczenia może zostać przeprowadzona w oparciu o kryteria RECIST 1.0 lub 1.1 (Tabela 13) [79].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

Tabela 13. Ocena odpowiedzi na leczenie wg zaleceń PTGO [79]

Stan	Kryteria
Odpowiedź całkowita (CR - Complete Response)	<ul style="list-style-type: none"> • Całkowite zniknięcie zmian • Zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej (Recist 1.1) • Równoczesna normalizacja biochemiczna
Odpowiedź częściowa (PR - Partial Response)	Zmniejszenie o minimum 30% wymiaru guza lub sumy największych wymiarów guzów
Stabilizacja choroby (SD – Stable Disease)	Zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%
Progresja choroby (PD - Progressive Disease)	Zwiększenie o przynajmniej 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min 5 mm) i/lub pojawienie się nowych zmian

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria odpowiedzi na leczenie w oparciu o poziom antygenu CA 125 w surowicy, zgodnie z rekomendacją *Gynecological Cancer Intergroup* (GCIIG). Zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami GCIIG progresję lub nawrót choroby oceniano na podstawie postępującego wzrostu stężenia CA 125 w serii pomiarów w surowicy – w zależności od wyjściowego (przed wdrożeniem leczenia) poziomu CA 125 (tabela).

Tabela 14. Ocena odpowiedzi na leczenie wg zaleceń GCIIG [98]

Wyjściowy poziom CA 125	Kryterium progresji lub wznowy
Podwyższony	≥ 2 wzrost poziomu CA-125 względem nadiru w okresie 28-dni przed rozpoczęciem leczenia, w dwu pomiarach dokonanych w odstępie co najmniej tygodniowym
W normie	≥ 2 wzrost poziomu CA-125 względem górnej granicy normy, w dwu pomiarach dokonanych w odstępie co najmniej tygodniowym

Obserwacja po leczeniu pierwotnym

U chorych, które uzyskały całkowitą remisję kliniczną w wyniku leczenia pierwotnego badania kontrolne powinny być wykonywane co 3 miesiące do 3 lat obserwacji, a następnie co 6 miesięcy do 5 lat i później co 12 miesięcy [13].

Badanie kontrolne powinno obejmować wywiad oraz badanie kliniczne. Badania obrazowe wykonuje się jedynie w przypadku podejrzenia wznowy. Rutynowe oznaczanie CA 125 należy przedyskutować z chorą, ponieważ nie uważa się za uzasadnione rozpoczynanie chemioterapii II linii jedynie ze względu na wzrost CA 125 (pogorszenie jakości życia, przy braku wydłużenia przeżycia) [13].

Leczenie nawrotów

W leczeniu nawrotów podstawową metodą jest paliatywna chemioterapia; w wybranych przypadkach również wtórne leczenie chirurgiczne [13].

Leczenie chirurgiczne - wtórny zabieg chirurgiczny można rozważyć w przypadku wznowy po 12 miesiącach od zakończenia leczenia I linii, braku płynu w jamie brzusznej oraz potencjalnej możliwości całkowitego wycięcia zmiany. U części pacjentek przeprowadza się ponadto operacje paliatywne, pozwalające na okresowe zmniejszenie objawów choroby (najczęściej w przypadku niedrożności jelit) [13].

Chemioterapia – wybór schematu chemioterapii II linii zależy od wrażliwości na leczenie pochodnymi platyny, tj. stwierdzenia: platynoniewrażliwości, platynooporności, częściowej platynowrażliwości lub platynowrażliwości (kryteria definicyjne tych kategorii opisano w rozdz. 2.2, Tabela 2). W przypadku chorych opornych na leczenie pochodnymi platyny rokowanie jest złe – systemowe leczenie paliatywne powinno się prowadzić u wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych przetrwałych powikłań, z motywacją do leczenia. W leczeniu

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

nawrotów platynowrażliwych za optymalne postępowanie uważa się reindukcję z wykorzystaniem wielolekowych schematów z udziałem pochodnej platyny – wybór schematu powinien być dokonywany na podstawie spodziewanej toksyczności. Możliwości wyboru leków cytotoksycznych w chemioterapii II linii, w zależności od odpowiedzi na platynę, zestawiono w tabeli (Tabela 15) [13].

Tabela 15. Leki stosowane w chemioterapii II linii, w zależności od odpowiedzi na pochodne platyny [13]

Odpowiedź na pochodne platyny	Chemioterapia II linii
Platynoniewrażliwość lub platyno oporność	<ul style="list-style-type: none"> • Udział w badaniach klinicznych • Liposomalna doksorubicyna • Topotekan • Gemcytabina • Paklitaksel w rytmie co 7 dni
Platynowrażliwość częściowa lub platynowrażliwość	<ul style="list-style-type: none"> • Paklitaksel + karboplatyna • Gemcytabina + karboplatyna • Liposomalna doksorubicyna + karboplatyna • Karboplatyna w monoterapii

Leczenie celowane w terapii nawrotów platynowrażliwych i platynoopornych może polegać na dodaniu do chemioterapii bewacyzumabu, z następowym podawaniem bewacyzumabu w monoterapii do czasu wystąpienia progresji lub istotnej toksyczności. W badaniach wykazano wydłużenie przeżycia do progresji w wyniku opisanego postępowania, bez wydłużenia przeżycia całkowitego [13]. W Polsce bewacyzumab nie jest refundowany w leczeniu nawrotu (por. rozdz. 4.2) i nie jest stosowany (zgodnie z opinią ekspertów medycznych).

Obserwacja po leczeniu nawrotów

Odpowiedź na chemioterapię II linii należy monitorować przy wykorzystaniu markera CA 125 i badań obrazowych. Brak odpowiedzi na dwie linie leczenia jest wskazaniem do odstąpienia od leczenia systemowego [13].

3. INTERWENCJA OCENIANA

3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Produkt leczniczy Lynparza® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej w procedurze centralnej, w dniu 16 grudnia 2014 roku [26]. Podstawowe informacje dotyczące rejestracji przedstawiono w tabeli poniżej. W dniu 19 grudnia 2014 roku produkt leczniczy Lynparza® został zarejestrowany przez FDA [100].

Tabela 16. Podstawowe informacje rejestracyjne [1, 109]

Informacje	Dane
Nazwa	Lynparza 50 mg kapsułki twarde
Substancja czynna	Olaparyb
Postać farmaceutyczna	Kapsułka twarda
Moc	50 mg
Rodzaj i wielkość opakowania	Butelka (HDPE) / 448 (4 x 112) kapsulek
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/959/001
ATC	L01XX46
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16 grudnia 2014 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	9 stycznia 2015 r.

Ponadto, od dnia w dniu 6 grudnia 2007 roku produkt Lynparza® posiada **status leku sierocego** w leczeniu raka jajnika, przyznany przez Komisję Europejską ze względu na: (1) ciężkość leczonego stanu zdrowotnego – rak jajnika jest nowotworem najczęściej rozpoznawanym w zaawansowanym stadium, chorobą zagrażającą życiu; (2) niewystarczającą skuteczność istniejących terapii – wysoki odsetek nawrotów po leczeniu pierwszej linii i gorsza odpowiedź na kolejne linie stosowanych obecnie chemioterapii oraz (3) niewielką docelową liczbę pacjentów – poniżej progu określonego na poziomie 5 chorych na 10 tys. osób [78].

Rejestracja produktu leczniczego Lynparza® na tle innych procesów rejestracyjnych - analiza rejestracyjnej praktyki decyzyjnej dla leków onkologicznych opartych wyłącznie na badaniach II fazy

W celu identyfikacji leków onkologicznych zarejestrowanych przez EMA na podstawie badań II fazy w okresie od stycznia 2010 r. do stycznia 2015 r. przeprowadzono przegląd dokumentacji rejestracyjnej produktów leczniczych z obszaru onkologii, aktualnie dopuszczonych do obrotu oraz analizę procesów rejestracyjnych leków onkologicznych, dla których wnioski o dopuszczenie do obrotu zostały wycofane przez producentów.

Wnioski z powyższej analizy:

- Praktyka dopuszczania do obrotu przez EMA produktów leczniczych w onkologii na podstawie wyłącznie badań II fazy jest dosyć powszechna, gdyż w okresie styczeń 2010-styczeń 2015 w ten sposób zostało dopuszczonych 8 produktów leczniczych: Lynparza, Imbruvica, Erivedge, Iclusig, Adcetris, Xalkori, Votubia i Arzerra.
- W dotychczasowej praktyce decyzyjnej EMA w latach 2010-2014 nie miała miejsca sytuacja, gdy produkt dopuszczony do obrotu na podstawie badań rejestracyjnych drugiej fazy zostałby z tego obrotu wycofany.
- Wśród leków onkologicznych dopuszczonych do obrotu przez EMA na podstawie badań drugiej fazy w latach 2010-2014 dominują leki ze statusem sierocym (6/8), wśród których jest również Lynparza.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

- W podgrupie leków sierocych Lynparza jest jednym z trzech (obok leków Imbruvica i Iclusig), których dopuszczenie do obrotu nie ma charakteru warunkowego.
- Podobnie jak wszystkie pozostałe leki onkologiczne dopuszczone do obrotu przez EMA w latach 2010-2014 Lynparza została również zarejestrowana przez FDA. Warto zaznaczyć, że chociaż wniosek został złożony w FDA 5 miesięcy po wniosku do EMA, to decyzja o dopuszczeniu do obrotu w USA została podjęta tylko 3 dni po decyzji Komisji Europejskiej.

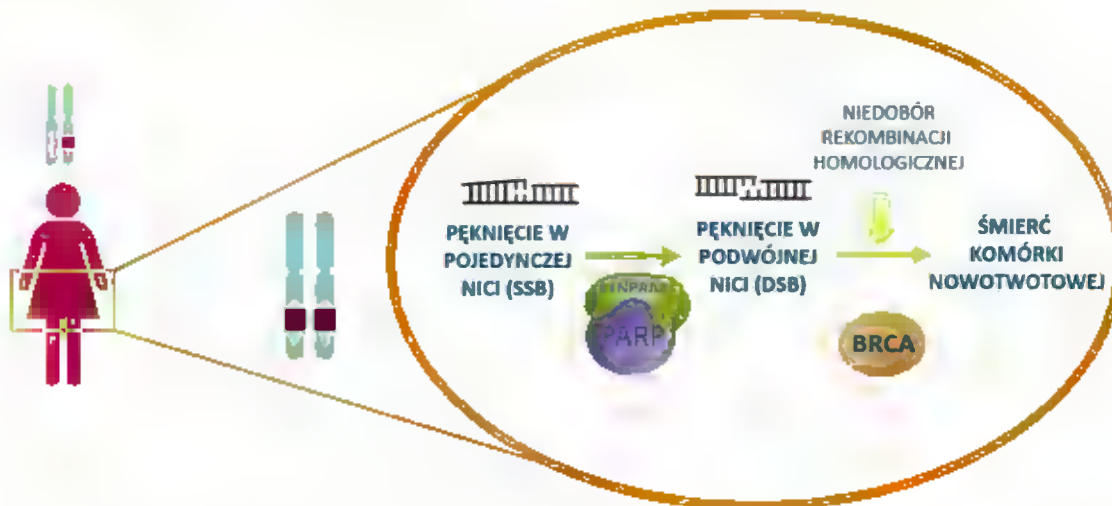
3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

Produkt leczniczy Lynparza® jest lekiem przeciwnowotworowym, zawierającym substancję czynną 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). W badaniach przedklinicznych wykazano, że olaparyb - stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami - hamuje wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych (*in vitro*) oraz wzrost guzów (*in vivo*) [1].

Aktywność PARP jest konieczna 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 lek jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widelki replikacyjne napotykają kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination repair*, HRR), która wymaga czynnych genów BRCA1 oraz BRCA2, jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku czynnych genów BRCA1 lub BRCA2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać naprawione metodą HRR. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak niehomologicznego łączenia 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 [1].

W modelach *in vivo* z dysfunkcją genu BRCA, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem tylko związkami platyny [1].

Sprzężona letalność u pacjentek z mutacją BRCA1/2



Rysunek 4. Mechanizm działania olaparybu (opracowany na podstawie: 1. Hoeijmakers JH. Nature 2001;411:366–74 [117] 2 Bryant et al. Nature 2005;434:913–7 [118])

3.1.2. Wskazanie do stosowania

Zgodnie z warunkami dopuszczenia do obrotu w Unii Europejskiej wnioskowany produkt leczniczy jest wskazany do stosowania w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny [1].

Pacjentki kwalifikują się do leczenia wnioskowanym lekiem, jeżeli potwierdzono u nich szkodliwą lub przypuszczalnie szkodliwą mutację w genach *BRCA* (tj. mutację, która zaburza prawidłowe funkcjonowanie genu) w komórkach linii zarodkowej lub w komórkach guza (wykrytą z użyciem odpowiednio walidowanego testu) [1].

3.1.3. Dawkowanie i sposób podania

Produkt Lynparza® jest przeznaczony do podawania doustnego [1].

Ze względu na wpływ pożywienia na wchłanianie olaparybu produkt leczniczy Lynparza® należy przyjmować co najmniej jedną godzinę po posiłku i powstrzymać się od jedzenia przez co najmniej dwie godziny od przyjęcia leku [1].

Zalecana dawka produktu Lynparza® wynosi 400 mg (osiem kapsułek) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 800 mg [1].

Pacjenci powinni rozpocząć leczenie produktem Lynparza® nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny [1].

Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej. Nie ma danych dotyczących powtórnego leczenia produktem Lynparza® po wystąpieniu progresji [1].

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 200 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg). W przypadku, gdy

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z paltynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

konieczna jest dalsza redukcja dawki, można rozważyć jej zmniejszenie do 100 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg) [1].

Leczenie produktem Lynparza powinien rozpocząć i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych [1].

3.1.4. Przeciwwskazania, specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Przeciwwskazaniami do zastosowania produktu leczniczego Lynparza® są [1]:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- karmienie piersią podczas leczenia oraz 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności opisane w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) dotyczą [1]:

- postępowania w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej;
- postępowania w przypadku wystąpienia zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej;
- szkodliwego oddziaływania na zarodek i płód;
- ciąży/antykoncepcji u kobiet;
- interakcji z silnymi induktorami lub inhibitorami CYP3A.

Profil bezpieczeństwa leku, zgodnie z ChPL wnioskowanego leku, opisano w Analizie klinicznej (Poszerzona analiza bezpieczeństwa).

3.2. Rekomendacje kliniczne dotyczące ocenianej interwencji

Większość dostępnych wytycznych praktyki klinicznej zostało sformułowanych przed dopuszczeniem produktu leczniczego Lynparza® do obrotu we wnioskowanym wskazaniu, z związku z czym nie zawierają rekomendacji dotyczących stosowania olaparybu we wnioskowanym wskazaniu. Należy podkreślić, iż produkt leczniczy Lynparza® jest pierwszym lekiem z grupy inhibitorów PARP zarejestrowanych w leczeniu podtrzymującym paltynowrażliwego nawrotowego raka jajnika. Jedyna odnaleziona rekomendacja dla ocenianej interwencji pochodzi z najnowszych wytycznych NCCN, w których olaparyb rekomendowany jest w leczeniu nawrotów u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, z germinalną mutacją w genach BRCA, po co najmniej trzech cyklach chemioterapii [97]. Aktualne wytyczne kliniczne wyszczególniono w rozdziale 4.1.

3.3. Rekomendacje i decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Przegląd europejskich oraz światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej (olaparyb) jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającą (Lynparza®).

Przeszukano strony internetowe organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)[103], National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [104], Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) [105], The Scottish Medicines Consortium (SMC) [106], Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [107], Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) [108], Haute Autorité de Santé (HAS) [109] oraz Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG [110].

Rekomendacje dotyczące przedmiotowej interwencji odnaleziono na stronach HAS, SMC, IQWiG oraz NICE (patrz Załącznik 3).

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Zleceniodawcę produkt leczniczy Lynparza® jest obecnie refundowany w 7 krajach europejskich: Austrii, Belgii, Danii, Holandii, Luxemburgu, Niemczech i Szwecji.

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Interwencje zalecane w wytycznych praktyki klinicznej

Przeanalizowano treść wytycznych praktyki klinicznej³, dotyczących leczenia nawrotowego raka jajnika, wydanych przez 11 instytucji/towarzystw naukowych, w tym: 2 polskich towarzystw naukowych (PTOK/PUO [13] i PTGO [79]), 2 – międzynarodowych (ESMO [20] i FIGO [6]) oraz 4 krajów europejskich (Wielka Brytania: Anglia i Walia – NICE⁴ [80-83] oraz Szkocja – SIGN [84], Hiszpania – SEOM [85], Niemcy – AWMF/DKG/DKH [86]) i 3 – krajów Ameryki północnej (USA – NCCN [87, 97], Kanada: Kolumbia Brytyjska – BCCA [88] oraz Alberta – AHS [89]). Polskie wytyczne zostały wydane w roku 2013; międzynarodowe i zagraniczne – w latach 2012-2015. Wnioski z przeglądu wymienionych wytycznych klinicznych przedstawiono poniżej. Zalecenia dotyczące leczenia nawrotowego raka jajnika mają zastosowanie również do leczenia nawrotu surowiczego raka jajowodu i otrzewnej [7].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, wybór leczenia nawrotu raka jajnika (leczenie systemowe) zależy od wrażliwości od pierwotnie zastosowanego leczenia pochodnymi platyny. Platynowrażliwość definiowano jako nawrót choroby po 12 miesiącach od zakończenia I linii leczenia, a częściową platynowrażliwość – nawrót w okresie 6-12 miesięcy od zakończenia I linii leczenia. Opcjonalnie stosowany jest termin „*platinum-free interval*” – od ostatniego dnia leczenia pochodną platyny do progresji. W rekomendacjach dotyczących wyboru terapii na ogół obie grupy traktowane są łącznie, jako nawroty platynowrażliwe, bądź z wyodrębnieniem grupy z częściową platynowrażliwością.

Podstawą powyższego podziału jest wystąpienie nawrotu klinicznego. Odrębnie podawane są zalecenia dotyczące postępowania w przypadku tzw. nawrotu biochemicznego (wyłącznie wzrost stężenia CA 125, nawrót niepotwierdzony klinicznie ani radiograficznie).

Zalecanym w wytycznych postępowaniem w przypadku wystąpienia nawrotu platynowrażliwego jest reindukcja z zastosowaniem dwulekowych schematów zawierających pochodną platyny (np. PTOK/PUO 2013: karboplatyna z paklitakselem lub gemcytabiną lub liposomalną doksorubicyną; PTGO 2013: karboplatyna lub cisplatyna z paklitakselem lub gemcytabiną lub liposomalną doksorubicyną) albo pochodna platyny w monoterapii (PTOK/PUO 2013; NCCN 2015 – w przypadku nietolerancji schematu dwulekowego). W podgrupie z częściową platynowrażliwością można również rozważyć zastosowanie chemioterapeutyków innych niż pochodne platyny; podobnie u chorych wykazujących nadwrażliwość/uczulenie na pochodne platyny (np. trabektedyna+PLD). Wybór terapii powinien być dokonywany z uwzględnieniem profilu bezpieczeństwa i wygody stosowania. Znaczenie toksyczności leczenia dla wyboru terapii narasta w kolejnych nawrotach – pacjentka może nie tolerować dawki otrzymywanej we wcześniejszych liniach leczenia lub wymagać zastosowania leków o łagodniejszym profilu działań niepożądanych.

Inną opcją leczenia nawrotu, uwzględnianą w niektórych wytycznych, jest leczenie skojarzone chemioterapią (gemcytabina + karboplatyna) z bewacyzumabem, z następową kontynuacją bewacyzumabu w monoterapii. Niektóre towarzystwa naukowe ograniczają stosowanie tego schematu do leczenia pierwszego nawrotu (np. AWMF). Brytyjskie agencje HTA – NICE i SIGN – nie rekomendują tego schematu leczenia. W wytycznych NCCN rekomendację dla schematu z bewacyzumabem w leczeniu nawrotu platynowrażliwego obniżono (2B). W 2015 roku w wytycznych NCCN pojawiła się rekomendacja dla olaparybu – w leczeniu nawrotów u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, z germinálną mutacją w genach BRCA, po co najmniej trzech cyklach chemioterapii (siła rekomendacji 2A).

³ Wzięto pod uwagę wytyczne kliniczne oraz raporty towarzystw naukowych zawierające ocenę dowodów naukowych dotyczących metod leczenia nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej, opublikowane w latach 2012-2015, z wyłączeniem nieaktualnych wersji (zastąpionych przez wersję zaktualizowaną dokumentu)

⁴ Z uwzględnieniem raportów oceny technologii medycznych (*technology appraisal guidances*), do których odwołują się cytowane wytyczne

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

W wytycznych nie odnaleziono zaleceń dotyczących stosowania aktywnego leczenia podtrzymującego po leczeniu nawrotu platynowrażliwego u pacjentek znajdujących się w stanie remisji (odpowiedź całkowitą lub częściową na chemioterapię zastosowaną w leczeniu docelowego nawrotu). Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych wynika, że aktualnym standardem postępowania u pacjentek z nawrotem raka platynowrażliwego, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię jest, bez względu na stan BRCA, obserwacja (strategia „watch and wait”).

Ponadto w wytycznych jako jedną z opcji postępowania w nawrocie raka jajnika wskazywano włączenie chorej do badania klinicznego (NCCN), z czego można wnosić, że pomimo istnienia szeregu opcjonalnych schematów postępowania, aktualnie dostępne metody leczenia nie są uważane za wystarczająco skuteczne (istnieje luka terapeutyczna – *unmet need*).

4.2. Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce

Technologie lekowe

Nie zidentyfikowano żadnej technologii lekowej obecnie finansowanej w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, tj. w leczeniu podtrzymującym chorych na nawrotowego, surowiczego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej, w remisji po wcześniejszej chemioterapii.

Refundowane wskazania dla leków stosowanych w chemioterapii określone są wyłącznie poprzez kody rozpoznawcze ICD-10, co nie umożliwia wyodrębnienia na podstawie obwieszczenia leków stosowanych w raku nawrotowym, w tym – w leczeniu podtrzymującym. Wszystkie substancje czynne, finansowane w Polsce w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C56 – Nowotwór złośliwy jajnika, C57.0 – Trąbka Fallopie oraz C48.1 – Określona część otrzewnej lub C48.2 – Otrzewna, nieokreślona wyszczególniono w tabeli poniżej (Tabela 17). Z przeglądu wytycznych podsumowanego w rozdziale 4.1 wynika, że obecnie żaden lek cytotoksyczny nie jest zalecany do stosowania w leczeniu podtrzymującym nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika.

Ponadto w Polsce funkcjonuje program lekowy Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10 C56, C57, C48), w którym pacjentki z rozpoznaniem zaawansowanego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej otrzymują leczenie skojarzone karboplatiną, paklitakselem i bewacyzumabem. Do programu kwalifikują się wyłącznie chore, u których nie stosowano wcześniej leczenia systemowego raka jajnika, z wyjątkiem ewentualnej chemioterapii neoadjuwantowej (leczenie I linii). Zatem opisana technologia refundowana nie stanowi technologii opcjonalnej wobec wnioskowanej interwencji, adresowanej do chorych z rakiem nawrotowym, o stwierdzonej platynowrażliwości.

Tabela 17. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka jajnika, jajowodu i otrzewnej [90]

Kat. dostępności ref.	Substancja czynna	Wskazania objęte refundacją		
		C56	C57.0	C48.1 C48.2*
Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C)	• bleomycyna	X	X	X
	• karboplatyna	X	X	X
	• chlorambucyl	X		
	• cisplatyna	X	X	X
	• cyklofosfamid	X	X	X
	• dakarbazyna	X	X	X

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

Kat. dostępności ref.	Substancja czynna	Wskazania objęte refundacją		
		C56	C57.0	C48.1 C48.2*
	• docetaksel	X		X
	• dokсорubicyna	X	X	X
	• dokсорubicyna liposomalna pegylowana	X		
	• epirubicyna	X	X	X
	• etopozyd	X	X	X
	• fluorouracyl	X	X	
	• gemcytabina	X	X	
	• idarubicyna			X
	• ifosfamid	X	X	X
	• irynotekan	X		X
	• izotretynoina			X
	• melfalan	X		
	• metotreksat	X	X	X
	• paklitaksel	X	X	X
	• tamoksyfen	X		
	• tiotepa	X		X
	• topotekan doustnie	X		
	• topotekan wstrzyknięcie	X		X
	• winblastyna	X	X	X
	• winkrystyna	X	X	X
	• winorelbina	X	X	X
	• temozolomid			X
Leki stosowane w ramach programu lekowego (część B)	• karboplatyna + paklitaksel + bewacyzumab	X	X	X

Załącznik B.50.:
„Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD 10 C56, C57, C48)”

Kryteria włączenia:

- FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji;
- Niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego raka jajnika (z wyjątkiem chemioterapii neoadjuwantowej);

* Co najmniej jedno z podanych rozpoznań.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

Technologie nielekowe

Zgodnie z opinią ekspertów medycznych schemat monitorowania pacjentek po zakończeniu chemioterapii nawrotu raka jajnika, po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie i przy braku stosowania leczenia podtrzymującego powinien opierać się o wytyczne PTOK („Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” [13]) w zakresie postępowania po chemioterapii pierwszej linii.

Aktualna praktyka, polegająca na obserwacji chorych (brak aktywnego leczenia podtrzymującego), obejmuje realizację następujących świadczeń gwarantowanych w postaci: badania ginekologicznego, USG transwaginalnego oraz po konsultacji z chorą oznaczenie stężenia CA 125 z częstością co 2-3 miesiące. Rozszerzona diagnostyka obrazowa wykonywana jest powinna być wykonywana jedynie w przypadku podejrzenia wznowy).

4.3. Aktualna praktyka według eksperta klinicznego

W celu potwierdzenia zgodności wniosków własnych dotyczących aktualnej praktyki / interwencji opcjonalnych z rzeczywistą praktyką kliniczną w Polsce, przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, posiadającym doświadczenie w leczeniu chorych na raka jajnika:

Opinia ekspertów potwierdza, że obecnie w Polsce u chorych w grupie docelowej nie jest stosowane aktywne leczenie podtrzymujące. Według eksperta medycznego w leczeniu nawrotu oraz leczeniu podtrzymującym nawrotu platynowrażliwego mógłby być stosowany jedynie bewacyzumab (następowo, po leczeniu skojarzonym z chemioterapią), ale nie jest on w Polsce w tym wskazaniu dostępny, ze względu na brak refundacji. Ponadto, w przypadku przyszłej dostępności bewacyzumabu w rozważanym wskazaniu dr Łacko przewiduje, że lek ten byłby stosowany raczej u chorych z rakiem platynoopornym i/lub z rakiem platynowrażliwym bez mutacji BRCA, natomiast chore z nawrotem platynowrażliwym i mutacją BRCA byłyby leczone olaparybem. Ekspersi nie przewidują również do końca 2015 roku pojawienia się w polskiej praktyce klinicznej nowych opcji postępowania w zakresie leczenia podtrzymującego dla rozważanej grupy chorych.

4.4. Wybór interwencji opcjonalnych (komparatorów)

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3,4], oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [2]. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [2]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, przy jej braku – z nierefundowaną technologią opcjonalną a jeśli nie można jej wskazać – z naturalnym przebiegiem choroby.

Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych wydanych przez towarzystwa naukowe w dziedzinie onkologii ginekologicznej (polskie, międzynarodowe i zagraniczne) i zagraniczne agencje HTA, przeglądu technologii refundowanych w Polsce ze środków publicznych oraz opinii ekspertów klinicznych wynika, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną praktyką kliniczną jest – w docelowej grupie chorych – obserwacja (brak aktywnego leczenia – strategia „watch and wait”). Jest to jednocześnie postępowanie zgodne z polskimi i międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi, oraz jedyne postępowanie, które w opinii eksperta klinicznego może zostać zastąpione stosowaniem olaparybu. W badaniach klinicznych, poza obserwacją, pacjentki mogą dodatkowo przyjmować placebo.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

W odniesieniu do wymogów formalnych („wymagań minimalnych”), wybór komparatora jest zgodny z § 4. Ust. 4. Rozporządzenia, zgodnie z którym - jeżeli nie można wskazać refundowanej ani nierefundowanej technologii opcjonalnej - analiza kliniczna może zawierać porównanie z naturalnym przebiegiem choroby. W analizowanym przypadku obserwację, bez aktywnego leczenia podtrzymującego, można uznać za odpowiednik „naturalnego przebiegu” nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, u chorych w całkowitej lub częściowej remisji po wcześniejszym leczeniu. Jednocześnie prowadzenie obserwacji obejmuje realizację określonych, świadczeń nielekowych (badanie ginekologiczne, USG transwaginalne, stężenie CA 125 – po konsultacji z pacjentką), które są finansowane ze środków publicznych.

Jedyną inną interwencją, rozważaną jako potencjalny komparator był bewacyzumab (następowe leczenie bewacyzumabem w monoterapii, wyłącznie po wcześniejszym leczeniu skojarzonym z gemcytabiną i karboplatiną), jednak ostatecznie interwencja ta nie spełniła kryteriów wyboru komparatora ze względu na nieobecność w polskiej praktyce klinicznej (opinia ekspertów medycznych). Ponadto lek ten nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu i nie może być stosowany w sposób analogiczny do olaparybu (wyłącznie jako monoterapia w leczeniu podtrzymującym), a jego rejestracja jest ograniczona do pierwszego nawrotu i wyłącznie do schematu skojarzonego z gemcytabiną i karboplatiną [91]. Należy również mieć na uwadze, że obecnie w Polsce bewacyzumab stosowany jest - w ramach programu lekowego - w leczeniu I linii zaawansowanego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej, co wyklucza jego zastosowanie u tych samych pacjentek w leczeniu nawrotu, ze względu na zapisy ChPL⁵ [91]. Ekspert kliniczny przewiduje, że w przypadku refundacji olaparybu leki te nie będą ze sobą bezpośrednio konkurować, ponieważ olaparyb będzie stosowany w leczeniu raka platynowrażliwego z mutacją w genach BRCA, a bewacyzumab – prawdopodobnie w raku platynoopornym i/lub bez mutacji w genach BRCA.

Wnioski z powyższego porównania zamieszczono w Załączniku do niniejszego dokumentu. Wszystkie argumenty uwzględnione w procesie wyboru komparatora zestawiono poniżej.

Tabela 18. Wybór komparatora dla olaparybu we wnioskowanym wskazaniu – podsumowanie argumentów

Uwzględniony czynnik (źródła)	Obserwacja (brak aktywnego leczenia)	Bewacyzumab
Czy interwencja jest uwzględniona w wytycznych praktyki klinicznej (przegląd wytycznych)?	TAK	TAK/NIE*
Czy interwencja jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce (obwieszczenie Ministra Zdrowia)?	TAK**	NIE
Czy interwencja jest dostępna i stosowana w Polsce (opinia eksperta klinicznego)?	TAK	NIE
Czy interwencja może zostać zastąpiona przez zastosowanie olaparybu (opinia eksperta klinicznego)?	TAK***	NIE
Czy interwencja spełnia kryteria wyboru komparatora?	TAK	NIE

* Negatywne rekomendacje NICE i SIGN, obniżona kategoria rekomendacji NCCN; ponadto wskazanie nie w pełni zgodne z wnioskowanym (leczenie jest rozpoczynane w skojarzeniu z CTH u chorych w progresji, inaczej niż w przypadku olaparybu) ** Świadczenia nielekowe realizowane w ramach obserwacji (badanie ginekologiczne, USG transwaginalne i opcjonalnie poziom CA 125). *** Obserwacja bez aktywnego leczenia zostanie zastąpiona leczeniem olaparybem (wraz z monitorowaniem i obserwacją po leczeniu olaparybem)

⁵ Wskazanie do stosowania bewacyzumabu w nawrocie raka platynowrażliwego, zgodnie z ChPL Avastin® [91]: „Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną 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.”

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej [2].

Mimo, iż przeżycie całkowite (OS) uważane jest za najbardziej istotny klinicznie punkt końcowy w populacji pacjentek z rakiem jajnika, należy wziąć pod uwagę, iż czas potrzebny do oceny OS oraz stosowanie kolejnych linii leczenia powodują, że wykazanie korzyści klinicznej w postaci wydłużenia OS w przypadku nowych leków staje się niezwykle trudne [122]. Biorąc pod uwagę podatność na zafałszowanie oraz czas potrzebny do oceny efektu leczenia coraz częściej jako pierwszorzędowy punkt końcowy do oceny efektywności klinicznej leków onkologicznych (w tym w raku jajnika) wybierane jest przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) [123].

PFS może odzwierciedlać pośrednią lub bezpośrednią korzyść kliniczną dla pacjentów, taką jak wydłużenie czasu do progresji choroby lub zgonu. Zgodnie z wytycznymi EMA opublikowanymi w 2013 roku, w przypadku wyboru PFS na pierwszorzędowy punkt końcowy, dane dotyczące leczonych pacjentów powinny być gromadzone w całym okresie obserwacji aż do zgonu, w celu uzyskania potwierdzenia, że zastosowane leczenie nie ma negatywnego wpływu na przeżycie całkowite.

PFS definiowany jest jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby. Z kolei stwierdzenie progresji opiera się na ściśle określonych kryteriach. W przypadku raka jajnika są to kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Zmiany pozwalające na stwierdzenie progresji sygnalizują pogorszenie choroby, nie muszą jednak prowadzić do natychmiastowego wznowienia leczenia, które może być natomiast konieczne w przypadku nasilenia objawów. Wdrożenie leczenia podtrzymującego może spowolnić nawrót objawów choroby nawet w przypadku wystąpienia progresji, a zatem spowodować odsunięcie w czasie konieczności podjęcia kolejnej linii leczenia. Zatem z perspektywy pacjenta, w przypadku leczenia podtrzymującego znaczenia nabierają inne punkty końcowe jak np. przeżycie wolne od leczenia.

Potencjalny związek między PFS i OS może zależeć od tego, czy pacjenci otrzymują pierwszą linię leczenia czy też przyjmują leki w ramach terapii podtrzymującej w raku jajnika oraz od przebiegu wcześniejszego leczenia (liczba zastosowanych wcześniej linii leczenia) i cech klinicznych jak np. platynowrażliwość/platynooporność. Istnieje stosunkowo niewiele publikacji dotyczących korelacji między PFS i OS w badaniach dotyczących raka jajnika. Korelację pomiędzy PFS i OS wykazano w przypadku pierwszej linii leczenia raka jajnika w oparciu o chemioterapię [124], natomiast nie jest pewne czy związek między wymienionymi punktami końcowymi istnieje również w przypadku terapii celowanych u pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika [122].

Udostępnione w ostatnich latach wyniki badań II/III fazy oceniających efektywność kliniczną terapii celowanych w ramach pierwszej linii w leczeniu nawrotu raka jajnika nie wykazały związku pomiędzy OS i PFS [122, 125, 126, 127].

Zatem brak jest dowodów, że PFS może być traktowany jako surogat przeżycia całkowitego. Może to być odzwierciedleniem faktu, iż publikowane dane dotyczące przeżycia całkowitego są trudne do interpretacji ze względu na umiarkowaną dojrzałość w momencie publikacji oraz stosowanie kolejnych form terapii.

W badaniach III fazy z zastosowaniem bewacyzumabu, raportowany *cross-over* był na poziomie 31% – 40% [122, 125, 126, 127] i wymieniany był jako główny czynnik osłabiający wpływ leku na przeżycie całkowite.

W przypadku gdy zostanie wykazane wydłużenie przeżycia po progresji choroby (PPS), a pacjenci przyjmują liczne kolejne linie leczenia znaczenia nabierają pośrednie punkty końcowe umożliwiające ocenę skuteczności terapii w okresie po początkowej progresji choroby (więc po osiągnięciu PFS), ale przed śmiercią pacjenta oraz ocenę związku między PFS a OS.

W powyższym przypadku należy ocenić czy:

- klinicznie istotna poprawa w zakresie PFS jest utrzymana (w oparciu o kryteria RECIST) i pozwala na odsunięcie w czasie kolejnych linii leczenia;
- istnieje wpływ zastosowanego leczenia na odpowiedź na kolejne formy terapii.

Zatem w niektórych przypadkach poprawa w zakresie pośrednich punktów końcowych może stanowić istotną korzyść kliniczną.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

Wśród pośrednich punktów końcowych należy wymienić m.in. czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (TFST) oraz czas do drugiej kolejnej terapii lub zgonu (TSST).

TFST i TSST są nowymi punktami końcowymi stosowanymi w raku jajnika od niedawna. Wdrożenie terapii kolejnej linii może mieć miejsce nie tylko w przypadku progresji nowotworu (ocenianej w oparciu o wyniki obrazowania – kryteria RECIST), ale także w przypadku progresji objawów choroby. Zatem z punktu widzenia pacjenta oba punkty końcowe mogą być bardziej istotne niż PFS ponieważ są odzwierciedleniem rzeczywistego postępu choroby [122].

Polskie Towarzystwo Onkologii Ginekologicznej wśród celów leczenia chorych z nawrotem raka jajnika wymienia: zwalczanie objawów, poprawę jakości życia, opóźnienie wystąpienia objawowej progresji nowotworu oraz wydłużenie okresu przeżycia [79], co wskazuje na zasadność uwzględnienia w analizie klinicznej takich punktów końcowych, jak przeżycie bez progresji (PFS – *progression-free survival*) i przeżycie całkowite (OS – *overall survival*) oraz wskaźników kontroli objawów choroby i jakości życia.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zidentyfikowano ponadto publikację *Society of Gynecologic Oncology* (SGO) z 2014 roku, poświęconą wartości poszczególnych punktów końcowych w ocenie efektywności terapii nabłonkowego raka jajnika (z uwzględnieniem raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej). Zgodnie ze stanowiskiem wypracowanym przez SGO (*consensus statement*), za najistotniejsze punkty końcowe w ocenie terapii raka jajnika należy uznać OS oraz PFS wspierane pozytywnymi wynikami oceny jakości życia. Jednocześnie w odniesieniu do szczególnych sytuacji, w tym raka platynowrażliwego, za wystarczające do dowiedzenia skuteczności terapii uznano wykazanie statystycznie i klinicznie istotnej korzyści w zakresie PFS. Zaletami PFS w porównaniu z OS jest brak podatności na zafałszowanie wynikające z wpływu późniejszych linii terapii oraz możliwość oceny skuteczności w krótszym okresie obserwacji [92].

Należy ponadto wziąć pod uwagę, że docelowa populacja obejmuje pacjentki, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na chemioterapię bezpośrednio poprzedzającą zastosowanie ocenianego leczenia podtrzymującego (leczenie olaparybem rozpoczynane jest u chorych w remisji). Z tego względu uzyskanie odpowiedzi na leczenie (w znaczeniu zmniejszenia wielkości guza) nie stanowi celu ocenianej interwencji.

Analizując przedmiotowy problem decyzyjny wzięto ponadto pod uwagę, że docelowa populacja obejmuje chore, u których rzeczywistą alternatywą wobec leczenia podtrzymującego jest niestosowanie leków, w związku z czym ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PROs) stanowi raczej aspekt bezpieczeństwa niż skuteczności wnioskowanej interwencji - istotne jest, aby działania niepożądane proponowanej terapii nie pogarszały jakości życia pacjentek, nie oczekuje się natomiast dodatkowej poprawy jakości życia na etapie leczenia podtrzymującego.

Z uwagi na negatywny wpływ działań niepożądanych chemioterapii na jakość życia pacjentek (por. rozdz. 2.6) istotnym, oczekiwanym efektem leczenia podtrzymującego będzie wydłużenie czasu do kolejnych terapii.

Mając na uwadze powyższe oraz dostępność danych w badaniach uznano za zasadne oparcie analizy klinicznej dla produktu leczniczego Lynparza® na ocenie następujących punktów końcowych:

- Skuteczność:
 - przeżycie całkowite (OS – *overall survival*),
 - przeżycie bez progresji choroby (PFS – *progression-free survival*),
 - czas do progresji choroby (TTP – *time to progression*),
 - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – *objective response rate*)
 - czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST – *time to first subsequent therapy*),
 - czas do drugiej kolejnej terapii (TSST - *time to second subsequent therapy or death*),
 - czas do przerwania leczenia lub zgonu (TDT - *time to treatment discontinuation or death*),
- Wyniki zdrowotne zorientowane na pacjenta (PROs) – subiektywna ocena jakości życia związanej ze zdrowiem, ocena objawów choroby

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

- Bezpieczeństwo:
 - ciężkie zdarzenia niepożądane,
 - zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu toksyczności,
 - inne kategorie zdarzeń niepożądanych, raportowane w badaniach.

Wyniki dla poszczególnych, powyżej wymienionych punktów końcowych będą analizowane tylko w przypadku dostępności danych dla subpopulacji pacjentek z mutacją w genach BRCA.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2], zostaną włączone badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku nieodnalezienia badań typu RCT (ze względu na innowacyjność leku (pierwszy inhibitor PARP) oraz rzadkość leczonego stanu klinicznego (lek sierocy)) do rozważa się włączenie do analizy również badań o niższym poziomie wiarygodności tj. badań z grupą kontrolną bez randomizacji, badań obserwacyjnych.

W przypadku odnalezienia badań oceniających efektywność praktyczną lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji, niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej (przeglądu systematycznego badań pierwotnych), badania takie zostaną przedstawione w ramach odrębnych analiz: skuteczności praktycznej oraz poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa zostaną ponadto uwzględnione dane z dodatkowych źródeł, wskazanych w Rozporządzeniu i/lub Wytycznych HTA: profil bezpieczeństwa wg ChPL oraz informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Europejskiej Agencji Leków i amerykańskiej *Food and Drug Administration*.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny badań pierwotnych) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Lynparza®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Dorośle pacjentki z rozpoznaniem platynowrażliwego nawrotowego surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z dziedziczną i/lub somatyczną mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na ostatni schemat leczenia zawierający związki platyny
Interwencja	Leczenie podtrzymujące olaparybem w monoterapii, doustnie, w dawkach zgodnych z ChPL dla produktu leczniczego Lynparza®
Komparatory	Obserwacja +/- placebo (brak aktywnego leczenia podtrzymującego)
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ▪ przeżycie całkowite (OS – <i>overall survival</i>), ▪ przeżycie bez progresji choroby (PFS – <i>progression-free survival</i>), ▪ czas do progresji choroby (TTP – <i>time to progression</i>), ▪ czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST – <i>time to first subsequent therapy</i>), ▪ czas do drugiej kolejnej terapii (TSST – <i>time to second subsequent therapy or death</i>), ▪ czas do przerwania leczenia lub zgonu (TDT – <i>time to treatment discontinuation or death</i>)[*] ▪ obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – <i>objective response rate</i>) • Wyniki zdrowotne zorientowane na pacjenta (PROs) • Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężkie zdarzenia niepożądane, ▪ zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu toksyczności, ▪ inne kategorie zdarzeń niepożądanych, raportowane w badaniach.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania z randomizacją • Badania z grupą kontrolną bez randomizacji • Badania obserwacyjne
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opisane w językach: polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim. • Publikacje oraz doniesienia konferencyjne/inne źródła (pod warunkiem dostępności opisu metodyki badania i wyników)
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Inny typ nowotworu • Brak adekwatnej grupy kontrolnej, • Pacjentki, u których nie uzyskano całkowitej lub częściowej odpowiedzi na chemioterapię, przed zastosowaniem olaparybu • Olaparyb w leczeniu skojarzonym • Badanie oceniające wyłącznie farmakokinetykę/farmakodynamikę leku • Brak odrębnych wyników u chorych z mutacją w genach BRCA 	

Zdecydowano, iż w analizie efektywności klinicznej uwzględnione zostaną jedynie te punkty końcowe, w przypadku których dostępne będą dane dla populacji docelowej.

Badania niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, a mogące zawierać dodatkowe informacje, istotne z punktu widzenia oceny skuteczności praktycznej lub bezpieczeństwa

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

olaparybu, zostaną uwzględnione w odrębnych analizach (analiza skuteczności praktycznej, poszerzona analiza bezpieczeństwa).

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa zostaną uwzględnione dodatkowo badania przeprowadzone z zastosowaniem olaparybu w monoterapii zarówno wśród pacjentek z rakiem jajnika (niepełniające kryteriów włączenia do analizy głównej) jak i w populacjach chorych z innym typem nowotworu.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

8. PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza (<http://www.ema.europa.eu>) [Dostęp w dniu 01.09.2015]
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 poz. 388).
5. Jordan SJ, Green AC, Whiteman DC, Moore SP, Bain CJ, Gertig DM, Webb PM; Australian Cancer Study Group (ovarian cancer); Australian Ovarian Cancer Study Group. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. *Int J Cancer*. 2008 Apr 1;122(7):1598-603.
6. Berek JS, Crum C, Friedlander M. FIGO CANCER REPORT 2012. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012 Oct;119 Suppl 2:S118-29.
7. Prat J.; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014 Jan;124(1):1-5.
8. Zieliński J, Krzakowski M. Nowotwory złośliwe narządu płciowego kobiety. W: Krzakowski M. (red.) *Onkologia Kliniczna*, Tom II. Wyd. II rozszerzone. Warszawa 2006: Borgis.
9. Kozakiewicz B. Nowotwory złośliwe narządu rodowego. *Borgis – Nowa Medycyna* 3/2003 <http://www.czytelniamedyczna.pl/1512,nowotwory-zlosliwe-narzadu-rodowego.html>
10. Tavassoli F.A., Devilee P. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press: Lyon 2003
11. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – Rewizja dziesiąta. Tom I. Wydanie 2008. © Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia 2012. Wersja publikowana przez Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia: <http://www.csioz.gov.pl/klasyfikacje.php> [Dostęp w dniu 12.01.2015]
12. Skałba P. Choroby jajników. W: Gajewski P. (red.) *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych* 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
13. Kornafel J, Mądry R, Bidziński M, Bręborowicz J, Gawrychowski K, Łacko A, Roszak J, Tacikowska M. Nowotwory kobiecego układu płciowego. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.) *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych* 2013 rok. Gdańsk 2013: Via Medica.
14. Levanon K, Crum C, Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5284-93.
15. Nowak-Markwitz E, Spaczyński M. Rak jajnika – nowe spojrzenie na pochodzenie i histogenezę. *Ginekol Pol*. 2012, 83. 454-457.
16. Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*. 2004 May;164(5):1511-8.
17. 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 Sep;16(5):267-82.
18. Usach I, Blansit K, Chen LM, Ueda S, Brooks R, Kapp DS, Chan JK. Survival differences in women with serous tubal, ovarian, peritoneal, and uterine carcinomas. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Aug 18.
19. Jaaback KS, Ludeman L, Clayton NL, Hirschowitz L. Primary peritoneal carcinoma in a UK cancer center: comparison with advanced ovarian carcinoma over a 5-year period. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Jan-Feb;16 Suppl 1:123-8.
20. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi24-32.
21. Synowiec A, Wcisło G, Bodnar L i in. Badania przesiewowe w kierunku raka jajnika u nosicielek mutacji genów BRCA1/BRCA2. *Ginekol. Pol*. 2014, 85, 377-381.
22. Blecharz P, Karolewski K, Urbański K. Rodzinny rak jajnika. Rola dysfunkcji genu BRCA1 w odpowiedzi na leczenie chemiczne. *Ginekol Pol*. 2011, 82, 2014-220.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

23. Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, Gutin A, Meyer LA, Flake DD 2nd, Abkevich V, Potter J, Pruss D, Glenn P, Li Y, Li J, Gonzalez-Angulo AM, McCune KS, Markman M, Broaddus RR, Lanchbury JS, Lu KH, Mills GB. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 1;28(22):3570-6.
24. Ministerstwo Zdrowia. Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych. Zestawienie zadań na 2014 r. <http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/programy-zdrowotne/wykaz-programow/narodowy-program-zwalczania-chorob-nowotworowych>
25. Uchwała nr 95/2014 Rady Ministrów z dnia 28 maja 2014 r. w sprawie harmonogramu zadań wykonywanych w ramach programu wieloletniego „Narodowy program zwalczania chorób nowotworowych” w roku 2014 i 2015” <http://www.mz.gov.pl/zdrowie-i-profilaktyka/programy-zdrowotne/wykaz-programow/narodowy-program-zwalczania-chorob-nowotworowych/akty-prawne>
26. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for Lynparza. (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) [Dostęp w dniu 01.09.2015]
27. Banjeree S, Kaye SB, Ashworth A. Making the best of PARP inhibitors in ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010 Sep;7(9):508-19.
28. Tan DS, Rothermundt C, Thomas K, Bancroft E, Eeles R, Shanley S, Ardern-Jones A, Norman A, Kaye SB, Gore ME. „BRCAness” syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 1;26(34):5530-6.
29. Majdak EJ, Debniak J, Milczek T, Cornelisse CJ, Devilee P, Emerich J, Jassem J, De Bock GH. Prognostic impact of BRCA1 pathogenic and BRCA1/BRCA2 unclassified variant mutations in patients with ovarian carcinoma. *Cancer.* 2005 Sep 1;104(5):1004-12.
30. Sun C, Li N, Ding D, Weng D, Meng L, Chen G, Ma D. The role of BRCA status on the prognosis of patients with epithelial ovarian cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *PLoS One.* 2014 May 1;9(5):e95285.
31. Ochman K. Utrata heterozygotyczności loci sprzężonych z genami BRCA1 i BRCA2 w rakach jajnika (rozprawa doktorska). Gdańsk 2006. <http://pbc.gda.pl/dlibra/docmetadata?id=5721&action=ChangeLanguageAction&language=pl>
32. Oberaigner W, Minicozzi P, Bielska-Lasota M, Allemani C, de Angelis R, Mangone L, Sant M; Eurocare Working Group. Survival for ovarian cancer in Europe: the across-country variation did not shrink in the past decade. *Acta Oncol.* 2012 Apr;51(4):441-53
33. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S, Beller U. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Nov;95 Suppl 1:S161-92.
34. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S, Beller U. Carcinoma of the fallopian tube. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Nov;95 Suppl 1:S145-60.
35. Krajowy Rejestr Nowotworów. Jajnik (C56). <http://onkologia.org.pl/nowotwory-jajnika-c56/> [Dostęp w dniu 08.07.2015]
36. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Pięcioletnie przeżycia chorych na nowotwory złośliwe w Polsce. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2010 vol 60 Number 2, 122-128.
37. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R; EUROCORE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):23-34.
38. Gottwald L, Tyliński W, Kaźmierczak-Łukaszewicz S, Ciałkowska-Rysz A. Wznowa choroby nowotworowej a długość przeżycia u chorych na surowiczego gruczolakoraka jajnika. *Medycyna Paliatywna* 2010; 4: 202–208.
39. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, Lambrechts D, Despierre E, Barrowdale D, McGuffog L, Healey S, Easton DF, Sinilnikova O, Benítez J, García MJ, Neuhausen S, Gail MH, Hartge P, Peock S, Frost D, Evans DG, Eeles R, Godwin AK, Daly MB, Kwong A, Ma ES, Lázaro C, Blanco I, Montagna M, D’Andrea E, Nicoletto MO, Johnatty SE, Kjøer SK, Jensen A, Høgdall E, Goode EL, Fridley BL, Loud JT, Greene MH, Mai PL, Chetrit A, Lubin F, Hirsh-Yechezkel G, Glendon G, Andrulis IL, Toland AE, Senter L, Gore ME, Gourley C, Michie CO, Song H, Tyrer J, Whittemore AS, McGuire V, Sieh W, Kristoffersson U, Olsson H, Borg Å, Levine DA, Steele L, Beattie MS, Chan S, Nussbaum RL, Moysich KB, Gross J, Cass I, Walsh C, Li AJ, Leuchter R, Gordon O, Garcia-Closas M, Gayther SA, Chanock SJ, Antoniou AC, Pharoah PD; EMBRACE; kConFab Investigators; Cancer Genome

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

- Atlas Research Network. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*. 2012 Jan 25;307(4):382-90.
40. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, Thornton A, Norquist BM, Casadei S, Nord AS, Agnew KJ, Pritchard CC, Scroggins S, Garcia RL, King MC, Swisher EM. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2014 Feb 1;20(3):764-75.
 41. Kozaka J. Jakość życia chorych na raka jajnika. *Psychoonkologia* 2014, 2: 66-72.
 42. Grzankowski KS, Carney M. Quality of life in ovarian cancer. *Cancer Control*. 2011 Jan;18(1):52-8.
 43. Leszek A, Bielawska M, Nalewczyńska A. Jakość życia chorych na raka jajnika. *Gin Prakt* 2009; 3: 3-6.
 44. International Agency for Research on Cancer. EUCAN Cancer factsheets: Ovarian cancer. <http://eco.iarc.fr/eucan/CancerOne.aspx?Cancer=27&Gender=2#block-map-c-f> [Dostęp w dniu 12.01.2015]
 45. Riska A, Leminen A, Pukkala E. Sociodemographic determinants of incidence of primary fallopian tube carcinoma, Finland 1953-97. *Int J Cancer*. 2003 May 1;104(5):643-5.
 46. Szubert M, Suzin J, Kowalczyk-Amico K. Rak jajowodu – analiza przypadków i przegląd piśmiennictwa. *Przegląd Menopauzalny* 2010; 1: 44–47.
 47. Pectasides D, Pectasides E, Economopoulos T. Fallopian tube carcinoma: a review. *Oncologist*. 2006 Sep;11(8):902-12.
 48. Orphanet report series. Prevalence of rare diseases: bibliographic data. Listed in alphabetical order of disease or group of diseases. May 2014. Number 1.
 49. Glehen O. Pelvic peritoneal carcinoma. Orphanet. Last update: March 2011. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=17798&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=primary-peritoneal&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Primary-peritoneal-carcinoma&title=Primary-peritoneal-carcinoma&search=Disease_Search_Simple [Dostęp w dniu 08.07.2015]
 50. Goodman MT, Shvetsov YB. Incidence of Ovarian, Peritoneal, and Fallopian Tube Carcinomas in the United States, 1995–2004. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2009;18(1):132-139.
 51. Grant DJ, Moorman PG, Akushevich L, Palmieri RT, Bentley RC, Schildkraut JM. Primary peritoneal and ovarian cancers: an epidemiological comparative analysis. *Cancer Causes Control*. 2010 Jul;21(7):991-8.
 52. Krajowy rejestr nowotworów. Liczba, współczynniki surowe, wskaźnik struktury, współczynniki standaryzowane zachorowań w podziale na kody rozpoznawcze wg ICD 10 dla wybranego roku i płci, według danych z 30.VI.2012 r (kobiety). <http://85.128.14.124/krm/> [Dostęp w dniu 08.07.2015]
 53. Krajowy rejestr nowotworów. Jajnik (C56). <http://onkologia.org.pl/nawotwory-jajnika-c56/> [Dostęp w dniu 08.07.2015]
 54. Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński Z. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Ministerstwo Zdrowia. Warszawa 2014. <http://onkologia.org.pl/publikacje/>
 55. Suchocki S, Bojarski M, Sleboda H.. Występowanie nowotworów złośliwych szyjki i trzonu macicy oraz jajnika w latach 1984-2001 w materiale Specjalistycznego Szpitala Ginekologiczno-Położniczego w Wałbrzychu. *Ginekol Pol*. 2002 Nov;73(11):1138-41
 56. Nowak M, Szpakowski M, Malinowski A, Romanowicz H, Wieczorek A, Szpakowski A, Wilczyński JR, Maciołek-Blewniewska G, Kolasa D. Guzy jajników u kobiet w okresie rozrodczym. *Ginekol Pol*. 2002 Apr;73(4):354-8.
 57. Lowe KA, Chia VM, Taylor A, O'Malley C, Kelsh M, Mohamed M, Mowat FS, Goff B. An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality. *Gynecol Oncol*. 2013 Jul;130(1):107-14.
 58. Brożek I, Cybulska C, Ratajska M, Piątkowska M, Kluska A, Balabas A, Dąbrowska M, Nowakowska D, Niwińska A, Pamula-Piłat J, Tęcza K, Pękala W, Rembowska J, Nowicka K, Mosor M, Januszkiewicz-Lewandowska D, Rachtan J, Grzybowska E, Nowak J, Steffen J, Limon J. Prevalence of the most frequent BRCA1 mutations in Polish population. *J Appl Genet*. 2011 Aug;52(3):325-30.
 59. Janavičius R. Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *EPMA J*. 2010 Sep;1(3):397-412.
 60. Matsuno RK, Sherman ME, Visvanathan K, Goodman MT, Hernandez BY, Lynch CF, Ioffe OB, Horio D, Platz C, Altekruze SF, Pfeiffer RM, Anderson WF. Agreement for tumor grade of ovarian carcinoma: analysis of archival

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*

- tissues from the surveillance, epidemiology, and end results residual tissue repository. *Cancer Causes Control*. 2013 Apr;24(4):749-57
61. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, Dobrovic A, Birrer MJ, Webb PM, Stewart C, Friedlander M, Fox S, Bowtell D, Mitchell G. *BRCA* mutation frequency and patterns of treatment response in *BRCA* mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2654-63. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8545. Epub 2012 Jun 18. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2012 Nov 20;30(33):4180.
 62. Stewart SL, Wike JM, Foster SL, Michaud F. The incidence of primary fallopian tube cancer in the United States. *Gynecol Oncol*. 2007 Dec;107(3):392-7.
 63. Alvarado-Cabrero I, Young RH, Vamvakas EC, Scully RE. Carcinoma of the fallopian tube: a clinicopathological study of 105 cases with observations on staging and prognostic factors. *Gynecol Oncol*. 1999 Mar;72(3):367-79.
 64. Blecharz P, Szatkowski W, Bodzek M, Łuczyńska E. Cechy kliniczne i przebieg choroby u chorych na *BRCA1*-zależnego raka jajnika. *Ginekol Pol*. 2012, 83, 353-356.
 65. Brożek I, Ochman K, Debniak J, Morzuch L, Ratajska M, Stepnowska M, Stukan M, Emerich J, Limon J. High frequency of *BRCA1/2* germline mutations in consecutive ovarian cancer patients in Poland. *Gynecol Oncol*. 2008 Feb;108(2):433-7.
 66. Gronwald J, Huzarski T, Byrski B, Medrek K, Menkiszak J, Monteiro AN, Sun P, Lubinski J, Narod SA. Cancer risks in first degree relatives of *BRCA1* mutation carriers: effects of mutation and proband disease status. *J Med Genet*. 2006 May;43(5):424-8.
 67. Menkiszak J, Gronwald J, Górski B, Jakubowska A, Huzarski T, Byrski T, Foszczyńska-Kłoda M, Haus O, Janiszewska H, Perkowska M, Brozek I, Grzybowska E, Zientek H, Gózdź S, Kozak-Klonowska B, Urbański K, Miturski R, Kowalczyk J, Pluzańska A, Niepsuj S, Koc J, Szwiec M, Drosik K, Mackiewicz A, Lamperska K, Stróżyk E, Godlewski D, Stawicka M, Waśko B, Bebenek M, Rozmiarok A, Rzepka-Górska I, Narod SA, Lubiński J. Hereditary ovarian cancer in Poland. *Int J Cancer*. 2003 Oct 10;106(6):942-5.
 68. Menkiszak J, Górski B, Jakubowska A, Gronwald J, Huzarski T, Byrski T, Foszczyńska-Kłoda M, Fliciński J, Brzosko M, Rzepka-Górska I, Lubiński J. Clinical characteristics of hereditary ovarian cancer (HOC) in Poland. *Ginekol Pol*. 2002 Sep;73(9):733-9
 69. Menkiszak J, Jakubowska A, Gronwald J, Rzepka-Górska I, Lubiński J. Dziedziczny rak jajnika - podsumowanie pięcioletnich badań. *Ginekol Pol*. 1998 May;69(5):283-7
 70. Dann RB, DeLoia JA, Timms KM, Zorn KK, Potter J, Flake DD 2nd, Lanchbury JS, Krivak TC. *BRCA1/2* mutations and expression: response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2012 Jun;125(3):677-82.
 71. Hyman DM, Zhou Q, Iasonos A, Grisham RN, Arnold AG, Phillips MF, Bhatia J, Levine DA, Aghajanian C, Offit K, Barakat RR, Spriggs DR, Kauff ND. Improved survival for *BRCA2*-associated serous ovarian cancer compared with both *BRCA*-negative and *BRCA1*-associated serous ovarian cancer. *Cancer*. 2012 Aug 1;118(15):3703-9.
 72. Yang D, Khan S, Sun Y, Hess K, Shmulevich I, Sood AK, Zhang W. Association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA*. 2011 Oct 12;306(14):1557-65.
 73. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011 Jun 29;474(7353):609-15.
 74. Press JZ, De Luca A, Boyd N, Young S, Troussard A, Ridge Y, Kaurah P, Kalloger SE, Blood KA, Smith M, Spellman PT, Wang Y, Miller DM, Horsman D, Faham M, Gilks CB, Gray J, Huntsman DG. Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic *BRCA1* loss have distinct molecular abnormalities. *BMC Cancer*. 2008 Jan 22;8:17.
 75. Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Ben-David Y, Lubin F, Friedman E, Sadetzki S. Effect of *BRCA1/2* mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 1;26(1):20-5.
 76. Menczer J, Chetrit A, Barda G, Lubin F, Fishler Y, Altaras M, Levavi H, Struewing JP, Sadetzki S, Modan B. Frequency of *BRCA* mutations in primary peritoneal carcinoma in Israeli Jewish women. *Gynecol Oncol*. 2003 Jan;88(1):58-61.
 77. Bandera CA, Muto MG, Schorge JO, Berkowitz RS, Rubin SC, Mok SC. *BRCA1* gene mutations in women with papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Obstet Gynecol*. 1998 Oct;92(4 Pt 1):596-600.
 78. European Medicines Agency (EMA). Orphan designation EU/3/07/501 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000320.jsp&mid=WCC0b01ac058001d12b [Dostęp w dniu 08.07.2015]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

79. Markowska J, Kornafel J, Karolewski K, Sajdak S, Basta A, Bidziński M, Emerich J, Gryboś M, Michalski B, Olejek A, Panek G, Roszak A, Skręt A, Urbański K, Mądry R. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące nabłonkowych nowotworów jajnika: raka jajnika oraz guzów o granicznej złośliwości. <http://polskagruparakajajnika.pl/dla-lekarzy/> [Dostęp w dniu 09.07.2015]
80. National Institute for Health and Care Excellence. Management of advanced (stage II-IV) ovarian cancer. Pathway last updated: 28 August 2014. Copyright © NICE 2014. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/ovarian-cancer> [Dostęp w dniu 01.09.2015]
81. National Institute for Health and Care Excellence. Paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and topotecan for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer Review of Technology Appraisal Guidance 28, 45 and 55 Issued: May 2005 NICE technology appraisal guidance 91. <http://guidance.nice.org.uk/ta91> [Dostęp w dniu 09.07.2015]
82. National Institute for Health and Care Excellence. Trabectedin for the treatment of relapsed ovarian cancer Issued: April 2011 NICE technology appraisal guidance 222. <http://guidance.nice.org.uk/ta222> [Dostęp w dniu 09.07.2015]
83. National Institute for Health and Care Excellence. Bevacizumab in combination with gemcitabine and carboplatin for treating the first recurrence of platinum-sensitive advanced ovarian cancer Issued: May 2013 NICE technology appraisal guidance 285. <http://guidance.nice.org.uk/ta285> [Dostęp w dniu 30.01.2015]
84. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 135 · Management of epithelial ovarian cancer. A national clinical guideline. November 2013. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/135/index.html> [Dostęp w dniu 01.09.2015]
85. Gonzalez-Martín A, Bover I, Del Campo JM, Redondo A, Vidal L. SEOM guideline in ovarian cancer 2014. *Clinical & Translational Oncology* 2014;16(12):1067-1071.
86. Wagner U, Harter P, Hilpert F, et al. S3-Guideline on Diagnostics, Therapy and Follow-up of Malignant Ovarian Tumours: Short version 1.0 – AWMF registration number: 032/035OL, June 2013. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2013;73(9):874-889.
87. National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 3.2014. <http://NCCN.org> [Dostęp w dniu 01.09.2015]
88. BC Cancer Agency. Cancer Management Guidelines > Gynecology > I. Ovary – Epithelial Carcinoma > 1.4 Management. Updated 24 January 2014. <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Gynecology/OvaryEpithelial/default.htm> [Dostęp w dniu 09.07.2015]
89. Alberta Health Services. Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer. Effective Date: April 2013. Clinical Practice Guideline GYNE-005 version 3. <http://www.albertahealthservices.ca/1753.asp> [Dostęp w dniu 30.01.2015]
90. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. 14.80)
91. Charakterystyka produktu leczniczego Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji z dnia 8 stycznia 2015 r. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Dostęp w dniu 08.07.2015]
92. Herzog TJ, Armstrong DK, Brady MF, Coleman RL, Einstein MH, Monk BJ, Mannel RS, Thigpen JT, Umpierre SA, Vilella JA, Alvarez RD. Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white paper. *Gynecol Oncol.* 2014 Jan;132(1):8-17
93. Gronwald J. et al. Genetyka kliniczna raka piersi i jajnika, <http://genetyka.com/images/stories/food/5a.pdf> [Dostęp w dniu 08.07.2015]
94. Ratajska M, Krygier M, Stukan M, Kuźniacka A, Koczkowska M, Dudziak M, Śniadecki M, Dębniak J, Wydra D, Brozek I, Biernat W, Borg A, Limon J, Wasag B. Mutational analysis of BRCA1/2 in a group of 134 consecutive ovarian cancer patients. Novel and recurrent BRCA1/2 alterations detected by next generation sequencing. *J Appl Genet.* 2015; 56(2):193-8.
95. Zasady realizacji programu zwalczania chorób nowotworowych. Moduł I – wczesne wykrywanie nowotworów złośliwych w rodzinach wysokiego dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i jajnika (www.mz.gov.pl/_data/assets/.../Modul_I_ogloszenie_2014-zal1.doc) [Dostęp w dniu 08.07.2015]
96. Prat J. and FIGO Committee on Gynecologic Oncology, FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication, *J Gynecol Oncol.* 2015 Apr; 26(2): 87–89.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

97. National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Ovarian Cancer – recent update version 2.2015 (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.asp) [Dostęp w dniu 09.07.2015]
98. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, du Bois A, Kristensen G, Jakobsen A, Sagae S, Greven K, Parmar M, Friedlander M, Cervantes A, Vermorken J; Gynecological Cancer Intergroup. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). *J Gynecol Cancer*. 2011 Feb;21(2):419-23
99. Opis programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”
100. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm427554.htm> [Dostęp w dniu 09.07.2015]
101. Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie, Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 51/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
102. Zielona Księga: Rak jajnika - zapobieganie, rozpoznawanie, leczenie, Kraków 2015 (http://www.pto.med.pl/aktualnosci/zielona_księga_rak_jajnika_zapobieganie_rozpoznawanie_leczenie) [Dostęp w dniu 09.07.2015]
103. <http://www.aotm.gov.pl> (dostęp 01.09.2015).
104. <http://www.nice.org.uk> (dostęp 01.09.2015).
105. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> (dostęp 01.09.2015).
106. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (dostęp 01.09.2015)
107. <http://www.health.gov.au/> (dostęp 01.09.2015).-
108. <http://www.cadth.ca> (dostęp 01.09.2015).
109. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil (dostęp 01.09.2015).
110. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/gesundheitsoekonomie/g15-05-olaparib-bewertung-gemass-35a-abs-l-satz-10-sgb-v-dossierbewertung.6745.html> oraz https://www.g-ba.de/downloads/92-975-868/2015-08-28_Nutzenbewertung%20G-BA_Olaparib.pdf (dostęp 01.09.2015)
111. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. 2010; <http://globocan.iarc.fr> [Dostęp 01.09.2015]
112. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(2):117-128
113. Gordon LG, Scuffham PA, Beesley VL, et al. Medical costs and outcomes for Australian women with ovarian cancer: a patient-level analysis over 2.5 years. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010;20(5):757-765.
114. Fitch MI, Deane K, Howell D. Living with ovarian cancer: women's perspectives on treatment and treatment decision-making. *Canadian oncology nursing journal = Revue canadienne de nursing oncologique*. 2003;13(1):8-20.
115. Yabroff KR, Kim Y. Time costs associated with informal caregiving for cancer survivors. *Cancer*. 2009;115(Suppl 18):4362-4373.
116. Kwon JS, Daniels MS, Sun CC, Lu KH. Preventing future cancers by testing women with ovarian cancer for BRCA mutations. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(4):675-682
117. Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer, *Nature*. 2001 May 17;411(6835):366-74.
118. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, Kyle S, Meuth M, Curtin NJ, Helleday T. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature*. 2005 Apr 14;434(7035):913-7.
119. Załącznik nr 3 do Zarządzenia nr 93/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie („Kompleksowa diagnostyka genetyczna”).
120. Herzog TJ, Alvarez RD, Secord A, et al. SGO guidance document for clinical trial designs in ovarian cancer: A changing paradigm. *Gynecologic oncology*. 2014;135(1):3-7.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

121. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(2):117-128.
122. Matulonis U, Ledermann J, Ho T, Oza AM. Intermediate clinical endpoints: a bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. *Cancer*. 2014
123. Booth CM, Eisenhauer EA. Progression-free survival: meaningful or simply measurable? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(10):1030-1033.
124. Oza AM, Castonguay V, Tsoref D, et al. Progression-free survival in advanced ovarian cancer: a Canadian review and expert panel perspective. *Current oncology*. 2011;18(Suppl 2):S20-S27.
125. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(26):2484-2496.
126. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(17):2039-2045.
127. Oliver KE, McGuire WP. Ovarian cancer and antiangiogenic therapy: caveat emptor *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platinowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

9. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Porównanie wpływu raka jajnika i innego typu nowotworów na lata życia skorygowane niesprawnością (DALYs) [111].....	22
Rysunek 2. Porównanie średnich kosztów choroby w przeliczeniu na pacjenta w pierwszym roku po diagnozie, dla różnych typów nowotworu [112].....	23
Rysunek 3. Udział poszczególnych pozycji kosztowych w całkowitym koszcie bezpośrednim związanym z rakiem jajnika w Australii [113].....	24
Rysunek 4. Mechanizm działania olaparybu (opracowany na podstawie: 1. Hoesjmakers JH. Nature 2001;411:366–74 [117] 2 Bryant et al. Nature 2005;434:913–7 [118]).....	41

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

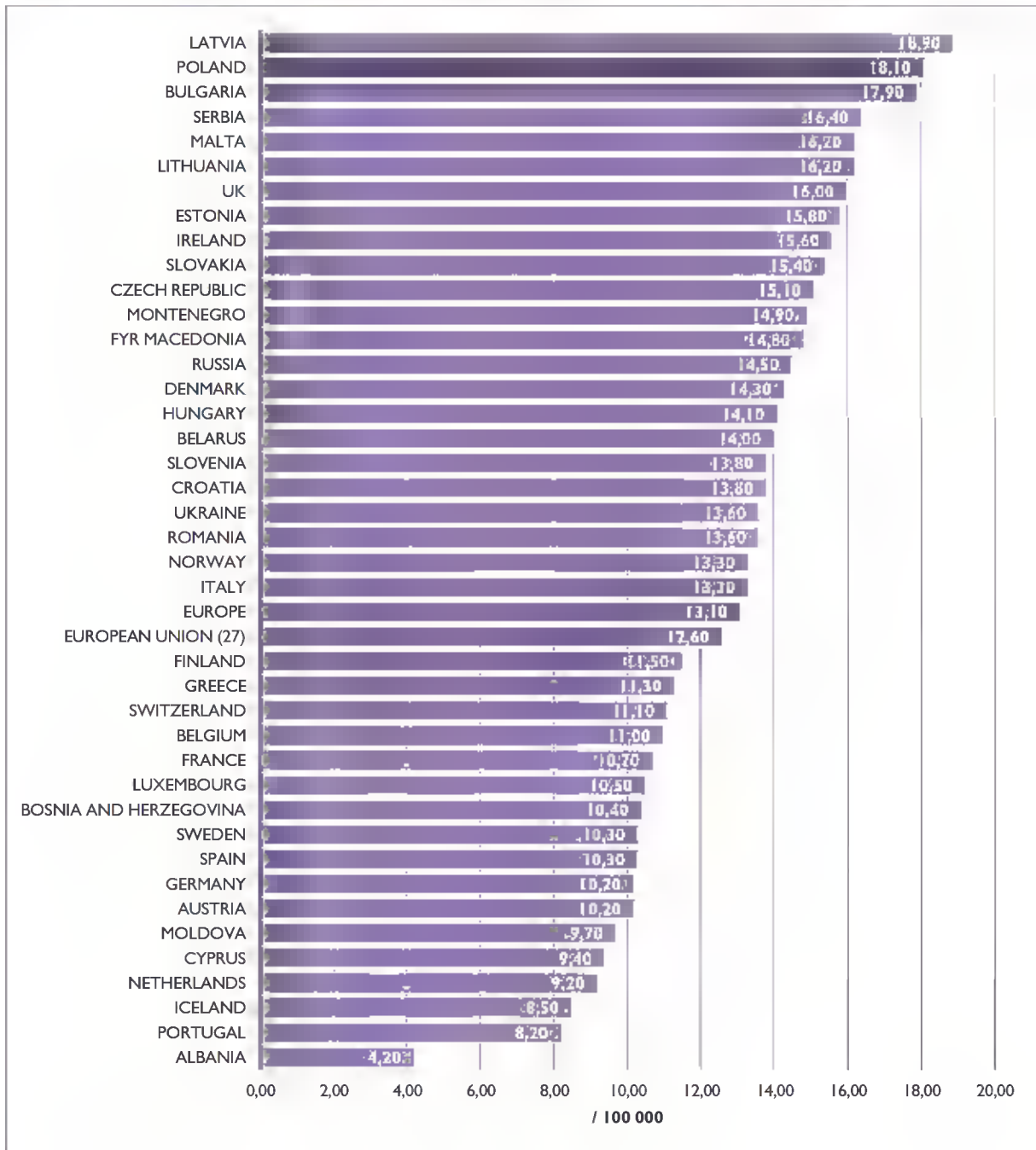
10. SPIS TABEL

Tabela 1. Główne grupy nowotworów złośliwych jajnika w klasyfikacji WHO z 2003 roku [9,10]	12
Tabela 2. Klasyfikacja nawrotowych raków jajnika w zależności od odpowiedzi na pochodne platyny zrewidowana w trakcie GCIg 4th Ovarian Cancer Consensus Meeting [20].....	13
Tabela 3. Stopnie zaawansowania nowotworów jajnika wg klasyfikacji FIGO z 1988 r. [13]	16
Tabela 4. Współczynniki 5-letniego przeżycia względnego standaryzowane wiekiem w Polsce i rejonach Europy (EUROCARE-5) [37].....	17
Tabela 5. Odsetek przeżyć 5-letnich w poszczególnych stadiach zaawansowania i stopnia zróżnicowania* [33].....	18
Tabela 6. Całkowite przeżycie chorych na surowiczego raka jajnika, w zależności od zróżnicowania histologicznego [17]....	19
Tabela 7. 5-letnia przeżywalność chorych na raki surowicze o niskim stopniu zróżnicowania, z podziałem na umiejscowienie* [18].....	19
Tabela 8. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na CTH II linii wg Blackledge i wsp. 1989 za: [8]	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 9. Charakterystyka raków jajnika: typ I i typ II [15,16].....	21
Tabela 10. Wskaźniki zapadalności i rozpowszechnienia raka jajnika, jajowodu i otrzewnej dla Polski.....	26
Tabela 11. Parametry wykorzystane do oszacowania liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia olaparybem	28
Tabela 12. Przegląd danych w zakresie charakterystyki chorych na raka jajnika, jajowodu i otrzewnej pod względem częstości występowania typu surowiczego, niskiego stopnia zróżnicowania i mutacji w genach BRCA, z wyszczególnieniem danych dotyczących polskiej populacji	29
Tabela 13. Wskaźniki umieralności z powodu raka jajnika, jajowodu i otrzewnej dla Polski	35
Tabela 14. Ocena odpowiedzi na leczenie wg zaleceń PTGO [79]	37
Tabela 15. Ocena odpowiedzi na leczenie wg zaleceń GCIg [99]	37
Tabela 16. Leki stosowane w chemioterapii II linii, w zależności od odpowiedzi na pochodne platyny [13].....	38
Tabela 17. Podstawowe informacje rejestracyjne [1, 110].....	39
Tabela 18. Leki refundowane w Polsce w leczeniu raka jajnika, jajowodu i otrzewnej [90].....	44
Tabela 19. Wybór komparatora dla olaparybu we wnioskowanym wskazaniu – podsumowanie argumentów.....	47
Tabela 20. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).....	52

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

II. ZAŁĄCZNIKI

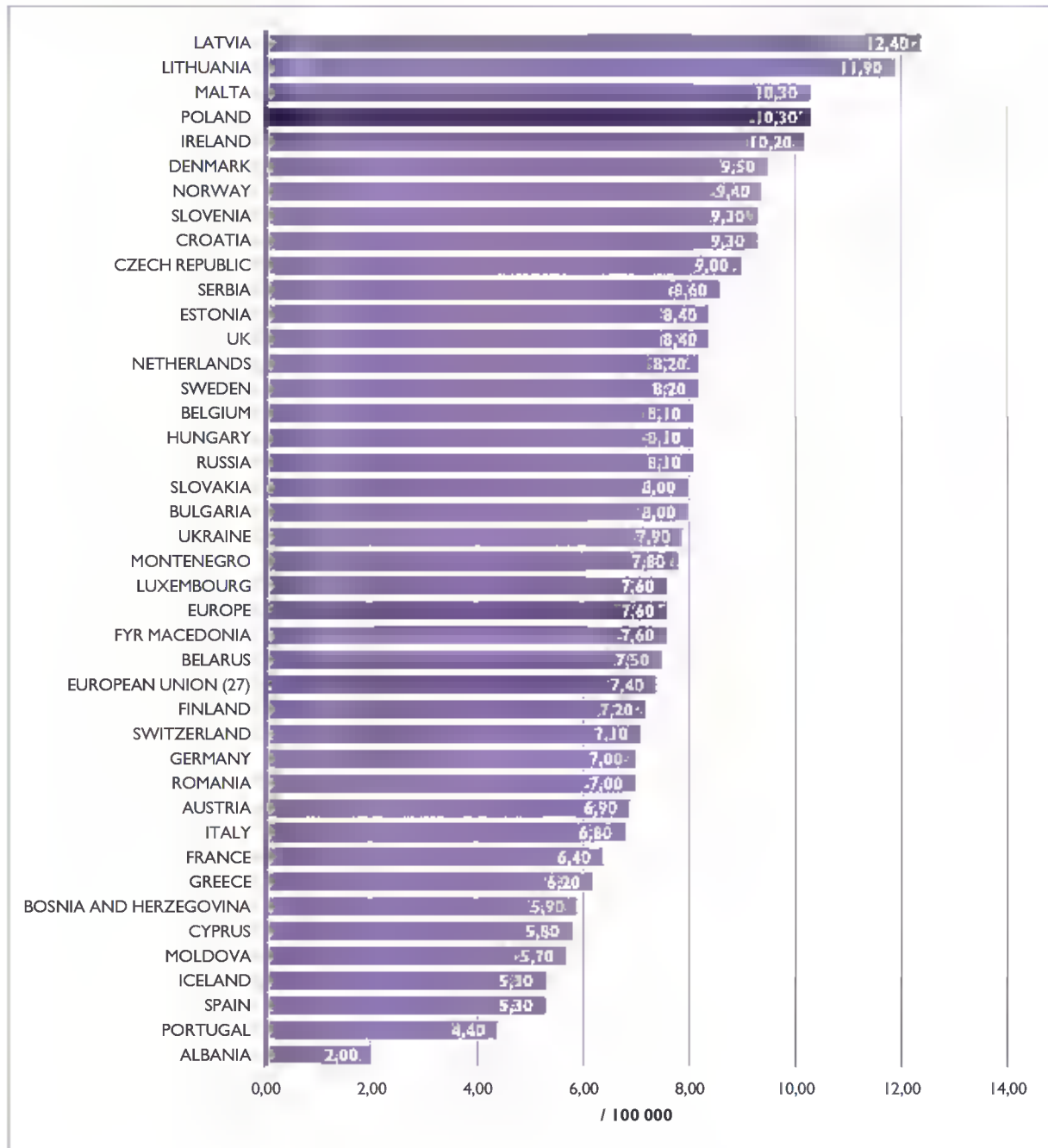
Załącznik I: Współczynniki zapadalności na raka jajnika w Europie (2012 r.) wg EUCAN



<http://eco.iarc.fr/eucan/CancerOne.aspx?Cancer=27&Gender=2> [Dostęp w dniu 09.06.2015]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

Załącznik 2: Współczynniki umieralności z powodu raka jajnika w Europie (2012 r.) wg EUCAN



<http://eco.iarc.fr/eucan/CancerOne.aspx?Cancer=27&Gender=2> [Dostęp w dniu 09.06.2015]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

Załącznik 3: Rekomendacje refundacyjne dla olaparybu w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 lub BRCA2

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji i komentarze autorów analizy HTA
Rekomendacje zagraniczne					
Haute Autorité de Santé (HAS) [109]	Francja/ 2015	Olaparyb (Lynparza®)	Populacja docelowa*	Pozytywna	<p>*W przypadku pacjentek z nieznanym statusem genów BRCA, a spełniających kryteria objęcia leczeniem z zastosowaniem olaparybu zaleca się jak najszybsze wykonanie badania w celu stwierdzenia lub wykluczenia mutacji</p> <p>*Wykazano skuteczność leku również w przypadku pacjentek bez mutacji w genach BRCA</p>
Scottish Medicines Consortium (SMC) [106]	Szkocja/ czerwiec 2015	Olaparyb (Lynparza®)	Populacja docelowa*	Negatywna	<p>*Eksperci podkreślili słabe strony przedłożonych analiz podkreślając umiarkowany stopień dojrzałości uwzględnionych danych klinicznych (zwłaszcza odnośnie przeżycia całkowitego) oraz wysokie koszty w porównaniu do korzyści klinicznej (niekorzystny stosunek koszt/efekt).</p> <p>*Zdaniem ekspertów na uwagę zasługuje fakt, iż olaparyb jest lekiem sierocym i można zidentyfikować subpopulację pacjentów, która odniosłaby korzyść z zastosowanego leczenia.</p> <p>*Niemniej jednak ostatecznie SMC po rozważeniu wszystkich aspektów nie zdecydowało się na wydanie pozytywnej rekomendacji odnośnie finansowania olaparybu w populacji docelowej.</p> <p>KOMENTARZ: Zgodnie z protokołem badania <i>STUDY 19</i>, kolejna analiza przeżycia zostanie przeprowadzona przy poziomie dojrzałości danych 85%.</p> <p>[REDAKOWANE]</p> <p>[REDAKOWANE]</p>
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [104]	Anglia 2015	Olaparyb (Lynparza®)	Populacja docelowa*	Negatywna – wstępna rekomendacja (na etapie projektu)	<p>*Główne zastrzeżenia ekspertów dotyczą metodologii badania <i>STUDY 19</i>, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wyodrębnienia populacji pacjentek z mutacją w genach BRCA <i>post-hoc</i>; - możliwość zaburzenia wyników przez efekt <i>cross-over</i>;

- wykorzystanie danych o umiarkowanym stopniu dojrzałości;
- wybór PFS zamiast OS na pierwszorzędowy punkt końcowy.

*Zarzuty NICE odnoszące się do analizy ekonomicznej dotyczą zarówno jakości danych klinicznych wykorzystanych w modelu oraz na metodyki zastosowanej w modelowaniu.

*Eksperti wskazują na fakt, iż lek nie jest kosztowo efektywny.

KOMENTARZ:

*Zgodnie z protokołem badania *STUDY 19*, kolejna analiza przeżycia zostanie przeprowadzona przy poziomie dojrzałości danych 85%.

*Autorzy badania przeprowadzili dodatkową analizę przeżycia uwzględniając korektę na *cross-over bias*, potwierdzając, że fakt podawania PARPi pacjentom z grupy placebo po progresji zaciemnił wpływ olaparybu na OS i tym samym spowodował niedoszacowanie wyniku przy porównaniu obu grup terapeutycznych.

*Zgodnie ze stanowiskiem SGO za najistotniejsze punkty końcowe uznano co prawda OS i PFS niemniej jednak w odniesieniu do szczególnych sytuacji, w tym raka platynowrażliwego za wystarczające do udowodnienia skuteczności terapii uznano wykazanie statystycznie i klinicznie istotnej korzyści w zakresie PFS. Zaletą PFS jest brak podatności na zafałszowanie wynikające z wpływu późniejszego leczenia oraz możliwość oceny skuteczności terapii w krótszym okresie obserwacji.

*W warunkach polskich model został poddany walidacji z wykorzystaniem trzy-stanowego modelu korporacyjnego, prowadząc do potwierdzenia wyników uzyskanych w modelu korporacyjnym.

*Podkreślono korzyść kliniczną w tej subpopulacji pacjentów
*Eksperti zwrócili się do Producenta o dostarczenie analizy kosztów i korzyści w tej subpopulacji pacjentek

			Populacja zmodyfikowana względem docelowej [^]	rozważana	
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [110]	Niemcy 2015	Olaparyb (Lynparza®)	Populacja docelowa*	Pozytywna	Lek został zaakceptowany do stosowania na podstawie wyników badania <i>Study 19</i> . Biorąc pow uwagę, iż olaparyb posiada status leku sierocego, zgodnie z zapisami Ustawy (§ 35a (para. 1, sentence 10) Social Code Book V) uznaje się, iż dane kliniczne przedłożone na etapie rejestracji produktu leczniczego Lynparza® są całkowicie wystarczające aby potwierdzić istnienie dodatkowych korzyści zdrowotnych w tej wąskiej grupie pacjentów. Dlatego przy

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

wydawaniu decyzji przez
 IQWiG/GB-A brane są pod uwagę: wielkość populacji kwalifikującej się do
 leczenia oraz roczne koszty terapii lekiem.

*Pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2 (dziedziczną i/lub somatyczną); po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową wg kryteriów RECIST) po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związki platyny, przyjmujące olaparyb w ramach leczenia podtrzymującego.

^Pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2 (dziedziczną i/lub somatyczną); po co najmniej trzech uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową wg kryteriów RECIST) po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związki platyny, przyjmujące olaparyb w ramach leczenia podtrzymującego