

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

Analiza efektywności klinicznej
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	4
Indeks skrótów	5
1. STRESZCZENIE	7
2. METODYKA.....	15
2.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	15
2.2. Pytanie kliniczne.....	16
2.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	16
2.4. Metody identyfikacji badań.....	17
2.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	17
2.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	18
2.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	20
2.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	20
2.6. Ocena jakości danych.....	20
2.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	20
2.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	22
2.7. Analiza ilościowa	22
2.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	22
2.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	23
2.7.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)	23
3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU W LECZENIU PODRZYMUJĄCYM 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.....	25
3.1. Włączone badania	25
3.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentek.....	28
3.1.2. Charakterystyka interwencji	32
3.1.3. Punkty końcowe.....	32
3.1.4. Skuteczność.....	36
3.1.4.1. Przeżycie bez progresji choroby.....	37
3.1.4.2. Przeżycie całkowite	38
3.1.4.3. Czas do pierwszej kolejnej terapii.....	39
3.1.4.1. Czas do drugiej kolejnej terapii	40
3.1.4.1. Czas do przerwania leczenia lub zgonu (TDT).....	41
3.1.4.2. Ocena odpowiedzi na leczenie.....	41
3.1.5. Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO – patient-reported outcomes) [11,1] ...	42
3.1.5.1. Ocena objawów choroby wg FOSI.....	42
3.1.5.2. Ocena jakości życia wg TOI.....	43
3.1.5.3. Ocena jakości życia wg FACT-O.....	43
3.1.6. Bezpieczeństwo	44
3.1.6.1. Zdarzenia niepożądane.....	44
4. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA	49

4.1.	Cel i metodyka.....	49
4.2.	Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL.....	49
4.3.	Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa	51
4.4.	Analiza bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lynparza® w oparciu o badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej.....	52
4.4.1.1.	Pacjentki z rakiem jajnika	52
4.4.1.2.	Populacja mieszana	61
4.4.1.3.	<i>Lheureux 2015</i>	73
5.	ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ.....	74
5.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji.....	74
5.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	74
5.3.	Skuteczność	74
5.3.1.	Przeżycie całkowite	74
6.	WNIOSKI	75
6.1.	Wnioski z analizy klinicznej.....	75
6.2.	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa.....	77
7.	OGRANICZENIA.....	78
8.	DYSKUSJA	79
8.1.	Wyszukiwanie	79
8.2.	Wybór komparatora [14]	79
8.3.	Wiarygodność zewnętrzna	80
8.4.	Wiarygodność wewnętrzna.....	81
8.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami	81
9.	PIŚMIENNICTWO	84
9.1.	Metodyka.....	84
9.2.	Piśmiennictwo do przeglądu systematycznego badań pierwotnych	84
9.3.	Piśmiennictwo do poszerzonej analizy bezpieczeństwa	86
9.4.	Piśmiennictwo włączone do dyskusji, ograniczeń, wniosków	87
9.5.	Piśmiennictwo do analizy efektywności praktycznej	87
9.6.	Piśmiennictwo wyłączone z analizy efektywności klinicznej.....	87
10.	Spis tabel.....	93
11.	SPIS WYKRESÓW	95
12.	ZAŁĄCZNIKI	96
12.1.	Strategia wyszukiwania.....	96
12.2.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	100
12.3.	Ocena w skali Jadad.....	101
12.4.	Wiarygodność obserwacyjnych badań kohortowych ocenianych w skali NOS	103
12.5.	Ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie	104

Analiza efektywności klinicznej 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

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/Stano­wisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: październik 2015 r.

© 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

Raport wykonano na zlecenie: AstraZeneca Pharma Poland

INDEKS SKRÓTÓW

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
b.d.	brak danych w publikacjach źródłowych
BRCA	gen podatności na raka piersi (ang. <i>breast cancer susceptibility gene</i>)
BRCAm	mutacja w genie BRCA1 i/lub BRCA2
CA 125	antygen nowotworowy 125 (ang. <i>Cancer Antigen 125</i>)
CB	korzyść kliniczna (ang. <i>clinical benefit</i>)
CEA	antygen karcinoembrionalny
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CTCAE	kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>common terminology criteria for adverse event</i>)
CTH	chemioterapia
DCR	kontrola objawów choroby (ang. <i>disease control rate</i>)
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FACT-O	narzędzie do oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia (ang. <i>functional assessment of cancer therapy for ovarian cancer</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FOSI	narzędzie do oceny objawów choroby przez pacjentkę (ang. <i>FACT/NCCN Ovarian Symptom Index</i>)
G	Stopień histologicznej złośliwości nowotworu (ang. <i>grade</i>); stopień zróżnicowania histologicznego
gBRCAm	germinalna (dziedziczna) mutacja w genach BRCA (ang. <i>germinal mutation</i>)
GCIG	<i>Gynecological Cancer Intergroup</i>
HR	hazard względny (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>)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
JADAD	skala oceny wiarygodności badań klinicznych typu RCT
N	Liczba pacjentów w badaniu / grupie badania
n	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
n.d.	Wartość niemożliwa do oszacowania
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	(ang. <i>Number needed to harm</i>), liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, niekorzystnego efektu klinicznego w określonym czasie.
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNT	(ang. <i>Number needed to treat</i>), liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie.
OLP	olaparyb
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
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 efektywności klinicznej 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

PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>)
PICOS	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>)
PLC	placebo
PLT-CTH	chemioterapia z zastosowaniem pochodnych platyny
PROs	punkty końcowe oceniane przez pacjentów (ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
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).
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
sBRCAm	Somatyczna mutacja w genach BRCA (ang. <i>somatic mutation</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>)
TOI	narzędzie do oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia (ang. <i>trial outcome index</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
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

I. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia (obserwacja+/-placebo) 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 w *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 opartym na związkach 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)”.

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

Tło kliniczne

Nowotwory złośliwe jajnika stanowią przyczynę blisko 5% zachorowań oraz są czwartą przyczyną zgonów kobiet na nowotwory. W Polsce rozpoznaje się co roku 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). Rocznie z powodu raka jajnika umiera około 2500 kobiet.

Obecnie nie istnieją skuteczne metody wczesnego rozpoznawania raka jajnika. Dostępne metody diagnostyki obrazowej lub oznaczania markerów nowotworowych nie mają zastosowania w badaniach przesiewowych ze względu na ich niską skuteczność.

Jedyną skuteczną strategią zmniejszenia ryzyka zachorowania jest wczesna identyfikacja kobiet z obciążeniem rodzinnym, szczególnie nosicielek mutacji w genach *BRCA*, oraz objęcia ich opieką ukierunkowaną na możliwie najwcześniejsze rozpoznanie, a w szczególnych przypadkach również na aktywną prewencję.

Rak jajnika z mutacją w genach *BRCA* jest zaliczany do chorób rzadkich, gdyż jedynie ok. 15% pacjentek z rakiem jajnika ma mutacje w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, co w połączeniu z faktem, że częstość występowania raka jajnika jest niska (<5 na 10 000 mieszkańców Unii Europejskiej) oraz brakiem skutecznej terapii nawrotów spowodowało że EMA zdecydowała o przyznaniu statusu leku sierocemu produktowi leczniczemu Lynparza®.

Obecnie nie istnieje aktywne metody leczenia podtrzymującego w terapii nawrotu platynowrażliwego u pacjentek znajdujących się w stanie remisji (odpowiedź całkowitą lub częściową na chemioterapię opartą o związki platyny zastosowaną w leczeniu docelowego nawrotu) i standardem postępowania w tej grupie zarówno przypadku pacjentek z jak bez mutacji w genie *BRCA* jest obserwacja.

Produkt leczniczy Lynparza® (olaparyb) jest pierwszym lekiem przeciwnowotworowym, z grupy inhibitorów enzymów określanym mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. poly-ADP-ribose polymerase, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) zarejestrowanym w leczeniu podtrzymującym 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 i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Analiza efektywności klinicznej 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

Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”). Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Ponadto ocenę efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook). Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali Jadad. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect® 2.5.7.

Analiza efektywności klinicznej

Wyniki przeglądu systematycznego

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy – *STUDY 19*. We włączonym badaniu porównywano bezpośrednio leczenie podtrzymujące olaparybem w monoterapii do postępowania polegającego na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i podawaniu placebo. Populację badania stanowiły dorosłe pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genach *BRCA*, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny. Całość populacji badania stanowiły chore z opisanym rozpoznaniem, o różnym statusie genu *BRCA*; chore z *BRCAm* stanowiły subpopulację wyodrębnioną zgodnie z protokołem badania (znany status genów *BRCA* nie stanowił kryterium włączenia do badania, u części pacjentek był określony przed włączeniem do badania, natomiast u większości chorych dane gromadzono w trakcie trwania badania, po wykonaniu badań genetycznych).

Pod względem metodologicznym badanie *STUDY 19* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją - podtyp IIA wg wytycznych HTA). Badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie przewagi olaparybu nad interwencją kontrolną (placebo) – hipoteza *superiority*, a uzyskane wyniki stanowiły podstawę dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Lynparza® na terytorium Unii Europejskiej.

W badaniu zastosowano randomizację blokową, z ukryciem kodu alokacji dzięki użyciu centralnego systemu IVRS i obejmowała stratyfikację względem istotnych czynników rokowniczych - pełnej/częściowej platynowrażliwości, całkowitej/częściowej odpowiedzi na ostatnią chemioterapię oraz pochodzenia etnicznego związanego ze zwiększonym ryzykiem występowania mutacji w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*. Zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia i podano szczegółowe informacje dotyczące utraty pacjentek z badania. Zatem sumarycznie badanie otrzymało 5 punktów w skali Jadad.

Analiza wyników względem stanu genu *BRCA* została zdefiniowana protokołem badania, a status *BRCA* został określony, prospektywnie lub retrospektywnie, u prawie wszystkich (96%) uczestniczek badania poddanych randomizacji.

Pacjentkom w grupie ocenianej interwencji podawano doustnie olaparyb w kapsułkach, w dawce 400 mg 2 razy dziennie, w monoterapii (całkowita dzienna dawka: 800 mg). W grupie kontrolnej pacjentki otrzymywały 2 razy dziennie placebo, w kapsułkach identycznych do olaparybu. Podtrzymujące leczenie olaparybem lub placebo rozpoczynano w ciągu 8 tygodni od podania ostatniej dawki poprzedzającej leczenie podtrzymujące chemioterapii opartej na związkach platyny.

Analiza efektywności klinicznej 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

Leczenie w badaniu *STUDY 19* było prowadzone do obiektywnej progresji choroby (wg kryteriów RECIST) lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności (określonej w protokole badania). Po podaniu ostatniej dawki olaparybu lub placebo obserwacja była prowadzona przez kolejne 30 dni, a w przypadku wystąpienia niepożądanych zdarzeń w tym okresie obserwacja była kontynuowana dopóki było to medycznie uzasadnione.

W analizowanym badaniu w ocenie skuteczności uwzględniono: analizę przeżycia (przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby), obiektywną odpowiedź na leczenie, czas do pierwszej i drugiej kolejnej terapii, czas do przerwania leczenia lub zgonu, kontrolę objawów choroby oraz zmianę wielkości guza.

W badaniu przedstawiono również wyniki dotyczące jakości życia związanej ze stanem zdrowia, w subiektywnej ocenie pacjentów (PROs – efekty zdrowotne oceniane przez pacjentów). W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i poszczególnego typu.

Biorąc pod uwagę populację docelową niniejszej analizy zdecydowano o uwzględnieniu w ocenie efektywności klinicznej tych punktów końcowych, dla których dostępne były wyniki w odniesieniu do pacjentek z mutacją w genach BRCA.

Wyniki analizy efektywności klinicznej

Pierwszorzędowy punkt końcowy – przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Analizę przeżycia bez progresji choroby wykonano gdy spełnione zostało kryterium dojrzałości danych określone protokołem, w punkcie odcięcia 30 czerwca 2010 roku. Mediana obserwacji pacjentek (mediana) wynosiła wówczas 5,6 miesiąca (IQR: 4,5; 8,7).

Populacja z BRCAm – OLP vs PLC – redukcja ryzyka progresji lub zgonu o 82% (HR 0,18; 95% CI: 0,10; 0,31), różnica median: 6,9 msc. (data odcięcia 26 listopada 2012)

Uzyskane wyniki wskazują, iż zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z BRCAm olaparybu zamiast placebo pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 82%, co przekłada się na wydłużenie mediany czasu do progresji o 6,9 miesiąca.

Populacja ITT – OLP vs PLC – redukcja ryzyka progresji lub zgonu o 65% (HR 0,35; 95% CI: 0,25; 0,49), różnica median: 3,6 msc.

Istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji obserwowano również w całej populacji badania (bez względu na status genów BRCA) – redukcja ryzyka progresji o 65%, przy wydłużeniu mediany czasu do progresji o 3,6 miesięcy.

Przeżycie całkowite

W badaniu *STUDY 19* najbardziej aktualną analizę całkowitego przeżycia (OS) wykonano dla daty odcięcia 26 listopada 2012 roku. Mediana obserwacji pacjentek wynosiła wówczas 37,3 miesiąca (IQR: 34,7; 40,2). Ze względu na umiarkowany poziom dojrzałości danych (58% w populacji ITT; 52% w subpopulacji BRCAm) analiza OS jest analizą interim. Poza tym badanie *STUDY 19* nie zostało zaprojektowane w celu wykazania istotnej statystycznie różnicy w zakresie redukcji ryzyka zgonu pomiędzy analizowanymi grupami (hipoteza *superiority* dotyczyła różnic w zakresie PFS).

Populacja z BRCAm – OLP vs PLC – redukcja ryzyka zgonu o 27% (HR 0,73; 95% CI: 0,45; 1,17), numeryczna różnica median: 3,0 msc.

Populacja ITT – OLP vs PLC – redukcja ryzyka zgonu o 12% (HR 0,88; 95% CI: 0,64; 1,21), numeryczna różnica median: 2,0 msc.

W badaniu *STUDY 19* obserwowano redukcję ryzyka zgonu u chorych leczonych olaparybem względem grupy kontrolnej – o 27% i 12% odpowiednio w populacjach BRCAm i ITT oraz mediana czasu przeżycia całkowitego uległa wydłużeniu w tych populacjach o odpowiednio 3 i 2 miesiące, przy czym uzyskane wyniki nie wykazują istotności statystycznej. Należy jednak podkreślić, iż 23% pacjentek z BRCAm z grupy przyjmującej placebo

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

otrzymało inhibitor PARP (PARPi) po wystąpieniu progresji choroby (efekt cross-over). Efekt ten mógł powodować niedoszacowanie wpływu OLP na przeżycie względem PLC. W celu sprawdzenia tej hipotezy przeprowadzono dodatkową analizę danych z badania *STUDY 19* z wyłączeniem ośrodków, w których zastosowano PARPi po progresji, gdzie otrzymano następujące wyniki:

Populacja z *BRCAm* (po korekcie cross-over) – OLP vs PLC – redukcja ryzyka zgonu o 48% (HR 0,52; 95% CI: 0,28; 0,97), różnica median: 8,3 msc.

Populacja ITT (po korekcie cross-over) – OLP vs PLC – redukcja ryzyka zgonu o 20% (HR 0,80; 95% CI: 0,55; 1,16), różnica median: 3,2 msc

W obu analizowanych populacjach wykluczenie z analizy ośrodków, w których mogło dochodzić do krzyżowania grup zwiększyło różnicę OS na korzyść olaparybu (ITT – zmniejszenie HR zgonu z 0,88 do 0,80; *BRCAm* – zmniejszenie HR zgonu z 0,73 do 0,52). W populacji ogółem efekt ten był niewielki i nie wykazał istotności statystycznej, natomiast w populacji *BRCAm* różnica OS po korekcie spełniła kryterium istotności statystycznej na poziomie $p < 0,05$: $p = 0,039$. Tym niemniej ze względu na fakt, że dodatkowa analiza była analizą typu post-hoc w stosunkowo małej grupie pacjentów, przedstawione wyniki obarczone są niepewnością.

Zgodnie z najbardziej aktualnym doniesieniem (styczeń 2014r.) 19 pacjentek z badania *STUDY 19* nadal pozostawało w leczeniu olaparybem. Dodatkowo należy podkreślić, iż 24/136 (18%) pacjentki przyjmowały lek >3 lat, z czego 16/77 (22%) w grupie z *BRCAm*.

Uwzględniając wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Lynparza® (pacjentki z mutacją w genach *BRCA*) oraz zalecenia EMA dotyczące ocenianych punktów końcowych autorzy badania *STUDY 19* przedstawili ocenę czasów do pierwszej i drugiej kolejnej terapii, jako punktów końcowych istotnych klinicznie i wpływających na jakość życia pacjentek.

Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST) – czas od randomizacji do podjęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu, mediana TFST wyniosła 15,6 msc w grupie leczonej olaparybem i 6,2 msc w grupie placebo (HR 0,33; 95% CI 0,22; 0,50; $p < 0,00001$).

Zatem zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z *BRCAm* olaparybu zamiast placebo pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka konieczności podjęcia pierwszej kolejnej linii terapii raka jajnika o 67%, co przekłada się na możliwość odroczenia pierwszej kolejnej terapii o przeciętnie 9,4 miesiąca.

Czas do drugiej kolejnej terapii (TSST) – czas od randomizacji do podjęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu, mediana TFST wyniosła 23,8 msc w grupie leczonej olaparybem i 15,2 msc w grupie placebo (HR 0,44; 95% CI 0,29; 0,67; $p = 0,00013$).

Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z *BRCAm* olaparybu zamiast placebo pozwoliło również na istotną statystycznie redukcję ryzyka konieczności podjęcia drugiej kolejnej linii terapii raka jajnika o 56%, co przekłada się na możliwość odroczenia drugiej kolejnej terapii o przeciętnie 8,6 miesiąca.

Czas do drugiej kolejnej terapii jest dobrym przybliżeniem progresji choroby. Utrzymanie bezwzględnej różnicy między grupami terapeutycznymi w zakresie TFST i TSST (9,4 i 8,6 msc) jest zgodne z medianą przeżycia całkowitego uzyskaną w wyniku analizy eksploracyjnej, po wyeliminowaniu wpływu cross-over (8,3 msc). Uzyskane wyniki sugerują, iż zastosowanie olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego nie wpływa negatywnie na skuteczność pierwszej kolejnej linii leczenia.

Udowodniono, że wdrożenie chemioterapii w przypadku nawrotu choroby może mieć negatywny wpływ na jakość życia pacjentek. Zatem czas do pierwszej kolejnej terapii oraz okres pomiędzy zakończeniem pierwszej kolejnej terapii a podjęciem drugiej kolejnej terapii odzwierciedla okres, w którym pacjentki odnotowują korzyść kliniczną w postaci poprawy lub braku pogorszenia jakości życia oraz unikają toksycznego wpływu chemioterapii. Wydłużenie TFST oraz TSST stanowi zatem istotną korzyść z perspektywy pacjenta.

Analiza efektywności klinicznej 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

Czas do przerwania leczenia lub zgonu (TDT)- czas od randomizacji do przerwania leczenia lub zgonu, mediana TDT wyniosła 11,0 msc w grupie leczonej olaparybem i 4,6 msc w grupie placebo (HR 0,36; 95% CI 0,24; 0,53; $p < 0,00001$).

Zatem zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z BRCAm olaparybu zamiast placebo pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka przerwania leczenia lub zgonu o 64%, co przekłada się na możliwość odroczenia pierwszej kolejnej terapii o średnio 6,4 miesiąca.

Utrzymanie odpowiedzi na leczenie: w badaniu *STUDY 19* wykazano utrzymanie odpowiedzi przez okres >2 lat u $>28\%$ pacjentek z mutacją w genach BRCA co można uznać za korzyść kliniczną zważywszy, że do badania włączano pacjentki po co najmniej dwóch cyklach chemioterapii, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na chemioterapię bezpośrednio poprzedzającą zastosowanie olaparybu, dla których jedyną alternatywą był brak aktywnego leczenia podtrzymującego.

Punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PROs)

W badaniu *STUDY 19* oceniano ponadto efekty zdrowotne zorientowane na pacjenta (PROs). Za najbardziej adekwatne i zwalidowane narzędzie w ocenie PROs uznano kwestionariusz FACT-O (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian*). Ocenę przeprowadzano przed rozpoczęciem badania (*baseline*) oraz po okresach 4-tygodniowych aż do wystąpienia progresji.

Zakres kwestionariusza FACT-O dotyczący zdolności pacjenta do prowadzenia normalnego życia oraz wpływu zdarzeń niepożądanych i odczuwania wpływu objawów choroby na jakość życia został określony jako wskaźnik TOI. Wartość TOI wyliczano z uwzględnieniem wyników w podskalach dobrostanu fizycznego, społecznego/życia rodzinnego, emocjonalnego i funkcjonalnego (łącznie: ogólny wynik FACT-O) oraz podskal specyficznych dla chorób jajnika.

Wyniki analizy statystycznej nie wykazały istotnego wpływu leczenia na pogorszenie jakości życia – brak znamienych różnic w częstości występowania pogorszenia w zakresie żadnego z ocenianych obszarów. Zważywszy, że w badaniu *STUDY 19* porównywano aktywne leczenie przeciwnowotworowe (olaparyb) z obserwacją (placebo), to brak wpływu leczenia olaparybem na pogorszenie jakości życia można uznać za korzyść szczególnie biorąc pod uwagę perspektywę pacjentek.

Ocena bezpieczeństwa

W ocenie bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji autorzy badania udostępnili dane dotyczące zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w jakimkolwiek stopniu nasilenia u co najmniej 10% pacjentów oraz w stopniu ≥ 3 u co najmniej 3% pacjentów w jednej z grup badania. Rejestrowane zdarzenia dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych, hematologicznych, neurologicznych oraz związanych z górnymi drogami oddechowymi.

Analiza statystyczna dla populacji docelowej wykazała, iż stosowanie olaparybu zamiast placebo wiąże się z istotnie większą szansą wystąpienia nudności (stopień 1-4), wymiotów (stopień 1-4), anemii (stopień 1-4) oraz zdarzeń niepożądane ogółem w stopniu nasilenia ≥ 3 . W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Celem niniejszego opracowania było ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji jaką jest olaparyb, poprzez zidentyfikowanie zdarzeń niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich, występujących rzadko bądź ujawniających się w długim okresie obserwacji.

Autorzy niniejszego opracowania przeprowadzili obszerne przeszukiwanie dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Lynparza® (olaparyb) w leczeniu pacjentów z innym typem nowotworu niż zawarty w analizowanym wskazaniu, co najmniej II fazy. Wykluczono badania dotyczące oceny farmakokinetyki/farmakodynamiki olaparybu zarówno w populacji pacjentek z rakiem jajnika jak i w pozostałych populacjach chorych (z innym typem nowotworu).

Analiza efektywności klinicznej 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*

Dodatkowo zgodnie z minimalnymi wymaganiami jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją przeszukano również strony internetowe następujących instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leku: European Medicines Agency, Food and Drug Administration oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Wybór i zakres zdarzeń niepożądanych uwzględniony w niniejszym opracowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT przedstawiono m.in. w oparciu o informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Lynparza®.

W oparciu o ChPL dla produktu leczniczego Lynparza® wyodrębniono zdarzenia niepożądane rejestrowane w trakcie przyjmowania ocenianej interwencji w ramach zakończonych badań klinicznych, w których ekspozycja na lek jest znana. Wśród zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) rejestrowanych bardzo często wymieniono: zmniejszenie łaknienia, zaburzenia ze strony układu nerwowego (ból/zawroty głowy, zaburzenia smaku), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka, niestrawność), uczucie zmęczenia/osłabienie oraz nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych (niedokrwistość, neutropenia, limfopenia, wzrost stężenia kreatyniny, zmniejszenie objętości krwinek czerwonych). Do zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 (wg CTCAE) występujących z częstością $\geq 1/10$ zaliczono jedynie niedokrwistość i limfopenię, natomiast często rejestrowano dodatkowo neutropenię, małopłytkowość, uczucie zmęczenia oraz zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego.

Informacje odnalezione na stronach internetowych FDA oraz EMA potwierdziły charakter i częstość zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia olaparybem.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa oparto ponadto o wyniki badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej, w których olaparyb stosowany był w monoterapii, w populacji pacjentek zarówno z rakiem jajnika jak i pacjentów z innym typem nowotworu (rakiem piersi, trzustki, prostaty, pęcherza, odbytnicy, płuc, przelyku, macicy).

Analiza danych pochodzących z uwzględnionych badań pozwoliła na identyfikację dodatkowych zdarzeń niepożądanych w postaci m.in. bólu brzucha, zaparcí, wzdęć, utraty apetytu, choroby refluksowej przelyku, duszności, kaszlu i wysypki. Dodatkowo analiza potwierdziła tym samym akceptowalny poziom bezpieczeństwa terapii olaparybem.

Wnioski

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie typu RCT, spełniające kryteria włączenia do analizy – *STUDY 19*. W badaniu analizowano wpływ leczenia olaparybem na parametry oceny skuteczności i bezpieczeństwa zarówno w populacji pacjentek ogółem (bez różnicowania ze względu na status genów *BRCA*) jak i w subpopulacji pacjentek z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*.

Na podkreślenie zasługuje fakt, iż wyniki uzyskane w analizowanym badaniu stanowiły podstawę do zarejestrowania produktu leczniczego Lynparza® w populacji pacjentek z mutacją w genach *BRCA* na terytorium Unii Europejskiej.

Wyniki badania *STUDY 19* demonstrują, iż zastosowanie olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego w populacji pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej wiąże się w uzyskaniem istotnej korzyści klinicznej w postaci m.in. wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby. Należy przy tym zaznaczyć, iż większą korzyść kliniczną związaną ze stosowaniem olaparybu wykazano w populacji pacjentek z mutacją w genach *BRCA* w porównaniu do populacji ogółem.

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

Wynik względem PFS w populacji z BRCAm

Analiza statystyczna przeprowadzona przez autorów badania wykazała znamiennej statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika w grupie pacjentek leczonych olaparybem, co przełożyło się na wydłużenie mediany czasu do progresji.

Wynik względem OS w populacji z BRCAm przed eliminacją cross-over bias

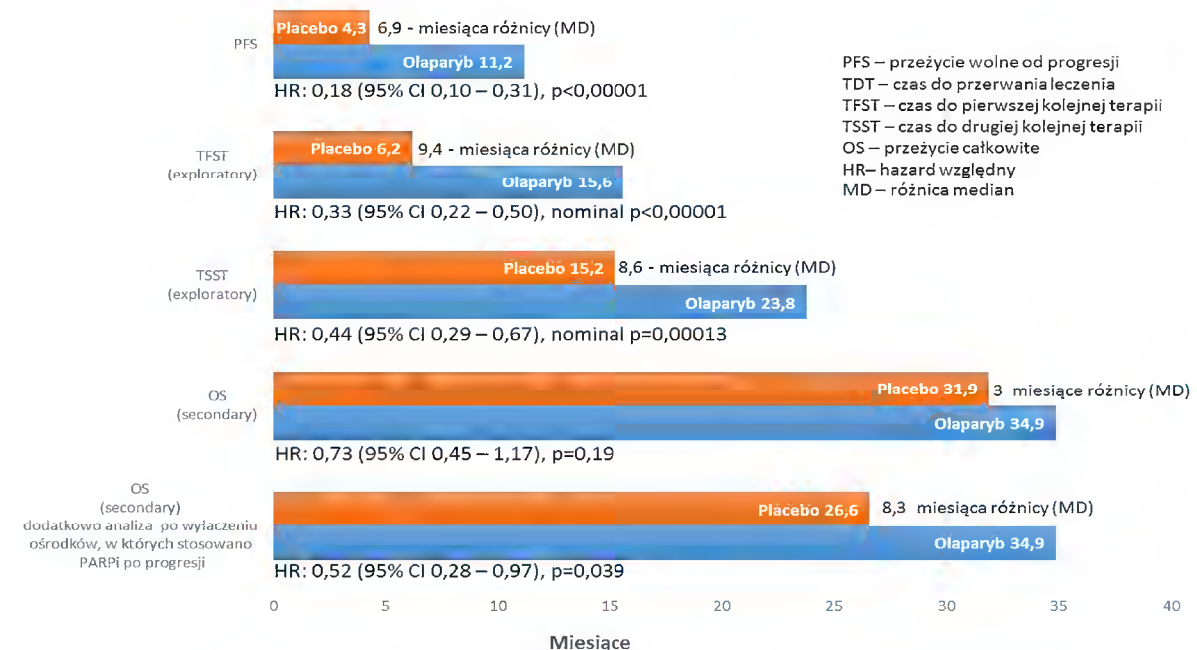
Analiza przeżycia całkowitego przeprowadzona w oparciu o dane pochodzące ze wszystkich ośrodków (o umiarkowanej dojrzałości) biorących udział w badaniu nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie redukcji ryzyka zgonu oraz wydłużenia mediany czasu przeżycia całkowitego.

Należy jednak podkreślić, że jakkolwiek protokół badania STUDY 19 nie zezwalał na przechodzenia pacjentek z grupy placebo do grupy leczonej PARPi po progresji choroby, to ok. 23% pacjentek z grupy przyjmującej placebo otrzymało PARPi po wystąpieniu progresji choroby (efekt cross-over). Efekt ten mógł spowodować niedoszacowanie wpływu OLP na przeżycie względem PLC. W związku tym przeprowadzono dodatkową analizę danych z badania STUDY 19 z wyłączeniem ośrodków w których zastosowano PARPi po progresji, w wyniku której potwierdzono hipotezę o zaciemniającym wpływie efektu cross-over na analizę przeżycia całkowitego.

Z uwagi na negatywny wpływ chemioterapii na jakość życia pacjentek istotnym, oczekiwanym efektem leczenia podtrzymującego jest również wydłużenie czasu do kolejnych terapii.

Wynik względem TFST oraz TFST w populacji z BRCAm

Analiza wyników badania STUDY 19 wykazała, iż stosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym pozwala na istotne odsunięcie w czasie pierwszej i drugiej kolejnej chemioterapii wśród pacjentek z mutacją w genach BRCA.



Analiza wpływu leczenia podtrzymującego olaparybem na przeżycie bez progresji choroby oraz czas do pierwszej oraz drugiej kolejnej terapii wykazała, iż wyższą korzyść kliniczną z leczenia olaparybem czerpią pacjentki, u których stwierdzono mutację w genach BRCA. Fakt ten znajduje odzwierciedlenie w treści kryteriów włączenia proponowanego programu lekowego. W celu potwierdzenia wpływu leczenia na wydłużenie przeżycia całkowitego niezbędne są dalsze analizy w oparciu o dane o wyższym stopniu dojrzałości.

Analiza efektywności klinicznej 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

Analiza statystyczna dla populacji docelowej wykazała różnice istotne statystycznie na niekorzyść olaparybu jedynie w częstości występowania nudności (stopień 1-4), wymiotów (stopień 1-4), anemii (stopień 1-4) oraz zdarzeń niepożądane ogółem w stopniu nasilenia ≥ 3 . W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania.

Dodatkowa analiza profilu bezpieczeństwa stosowania olaparybu pozwala na potwierdzenie charakteru zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Lynparza® w ramach badania *STUDY 19*.

Biorąc pod uwagę fakt, że docelowa populacja obejmuje chore, u których rzeczywistą alternatywą wobec leczenia podtrzymującego jest brak aktywnego leczenia (obserwacja), istotne jest, aby zdarzenia niepożądane proponowanej terapii nie pogarszały jakości życia pacjentek, nie oczekuje się natomiast dodatkowej poprawy jakości życia na etapie leczenia podtrzymującego.

W świetle powyższych oczekiwań należy podkreślić, iż w ocenie efektów zdrowotnych ukierunkowanych na pacjenta (PROs) obejmujących subiektywną ocenę jakości życia oraz ocenę objawów choroby nie stwierdzono negatywnego wpływu leczenia podtrzymującego olaparybem w porównaniu z placebo na oceniane parametry zarówno w populacji ogółem jak i w subpopulacji pacjentek z mutacją w genach BRCA.

Biorąc pod uwagę powyższe można wnioskować, iż korzyść kliniczna uzyskiwana w populacji docelowej w wyniku leczenia olaparybem, w postaci statystycznie i klinicznie istotnego wydłużenia przeżycia bez progresji choroby oraz odsunięcia w czasie pierwszej i drugiej kolejnej chemioterapii przewyższa znacznie niedogodności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych podczas przyjmowania leku, szczególnie wobec braku alternatywy terapeutycznej.

Podsumowując, należy podkreślić, iż Lynparza® (olaparyb) jest pierwszym lekiem z grupy inhibitorów PARP, zarejestrowanym 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 BRCA (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Przedstawione w niniejszej analizie wyniki wskazują, iż jako terapia celowana, finansowana w ramach proponowanego programu lekowego może istotnie przyczynić się do zatrzymania choroby lub opóźnienia jej rozwoju. Fakt ten ma istotne znaczenie, jeśli weźmie się pod uwagę, iż rak jajnika:

- jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym, notującym najniższy poziom wskaźnika 5-letnich przeżyć – 42,6% (wg KRN);
- pod względem częstości jest piątym nowotworem rozpoznawanym u kobiet w Polsce oraz stanowi czwartą przyczynę zgonów.

W związku z brakiem skutecznej alternatywnej metody leczenia produkt leczniczy Lynparza® będzie jedyną opcją terapeutyczną dla zdefiniowanej w ramach programu lekowego populacji pacjentek.

2. METODYKA

2.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce [3].

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- I. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P – population) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I – intervention) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C – comparison) interwencji porównywanej, tzw. Komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O – outcomes) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie – których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S – study design) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w odrębnym dokumencie [9].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza jakościowa:

Analiza efektywności klinicznej 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*

- narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. evidence tables).
6. Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
 7. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [8].
 8. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
 9. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group [7].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

2.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Lynparza® stosowanego 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 opartym na związkach platyny z brakiem aktywnego leczenia podtrzymującego (obserwacja +/- placebo).

Można uznać, iż we wnioskowanym wskazaniu wybrana technologia alternatywna jest tożsama z naturalnym przebiegiem choroby.

2.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

- populacja: dorosłe pacjentki z rozpoznaniem platynowrażliwego nawrotowego surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z dziedziczną i/lub somatyczną mutacją w genach *BRCA*, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną (całkowitą lub częściową wg kryteriów RECIST) odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym związek platyny;
- interwencja: olaparyb w monoterapii, stosowany w leczeniu podtrzymującym, podawany doustnie, w dawkach zgodnych z ChPL dla produktu leczniczego Lynparza®

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

- komparator: brak aktywnego leczenia podtrzymującego (obserwacja+/- placebo);
- punkty końcowe: przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji choroby, czas do progresji, czas do pierwszej kolejnej terapii, czas do drugiej kolejnej terapii, czas do przerwania leczenia lub zgonu, kontrola objawów choroby, zmiana wielkości guza; odpowiedź na leczenie; czas trwania odpowiedzi; efekty zdrowotne zorientowane na pacjenta (PROs), bezpieczeństwo;
- badania: prospektywne typu RCT z adekwatną grupą kontrolną; w przypadku braku badań RCT założono możliwość uwzględnienia badań bez randomizacji z grupą kontrolną lub badań obserwacyjnych.

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencja: dawkowanie niezgodne z ChPL dla preparatu Lynparza®; równoczesne podawanie olaparybu z innymi chemioterapeutykami, olaparyb stosowany w fazie leczenia innej niż leczenie podtrzymujące;
- nieadekwatna populacja: niezgodna z wnioskowaną – inny typ nowotworu, pacjentki bez mutacji w genach BRCA; pacjentki, u których nie uzyskano całkowitej lub częściowej odpowiedzi na chemioterapię przed zastosowaniem olaparybu;
- nieadekwatny sposób przedstawienia wyników: uniemożliwiający ekstrakcję danych dla analizowanej subpopulacji pacjentów z mutacją w genach BRCA;
- brak adekwatnej grupy kontrolnej;
- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
- badania wtórne, analizy retrospektywne;
- publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych.

Założono, iż do analizy głównej niniejszego opracowania zostaną włączone badania upublicznione w pełnej wersji tekstowej. Jednakże w przypadku odnalezienia abstraktów i posterów konferencyjnych, w których przedstawiono nowe, istotne dane z badań uwzględnionych w analizie głównej, doniesienia te zostaną włączone do raportu HTA.

Mając na uwadze wytyczne HTA, dodatkowa analiza bezpieczeństwa będzie oparta o dane pochodzące z ChPL dla produktu leczniczego Lynparza®, doniesienia z baz organizacji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa (FDA, EMA, URPL) oraz badania niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej (brak adekwatnej grupy kontrolnej, inny typ nowotworu), jednakże dostarczające istotne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania olaparybu

Zgodnie z założeniem do dyskusji zostaną włączone badania wtórne będące przeglądami systematycznymi zdefiniowanymi w oparciu o kryteria Cook'a, które spełniają kryteria włączenia do analizowanego problemu decyzyjnego (PICOS).

2.4. Metody identyfikacji badań

2.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano olaparyb stosowany w populacji pacjentek z rakiem jajnika.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (Medical Subject Headings) i Emtree (Elsevier's Life Science Thesaurus) oraz wyszukiwanie

Analiza efektywności klinicznej 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

odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- o elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy Cochrane Reviews, Other Reviews oraz Technology Assessment;
 - CRD (Center for Reviews and Dissemination) złożoną z: DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects); NHS EED (NHS Economic Evaluation Database); Health Technology Assessment (HTA) Database;

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przeprowadzono w oparciu o strategię wyszukiwania publikacji w bazie Pubmed, a wyniki wyszukiwania przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach: Cochrane, PubMed i EMBASE zamieszczono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 01.09.2015 r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

Podczas selekcji zastosowano kryterium czasowe: zdecydowano o włączeniu przeglądów opublikowanych w przedziale czasowym: 2010 r.-2015 r, dostępnych w postaci pełnotekstowej.

Odnalezione przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO zostaną przedstawione w rozdziale „Dyskusja” do niniejszego dokumentu.

2.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (Medical Subject Headings) i Emtree (Elsevier's Life Science Thesaurus) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;

Analiza efektywności klinicznej 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

- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla olaparybu nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.).

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR).

Wyszukiwanie przeprowadziły niezależnie 2 osoby, a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 01.09.2015r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań pierwotnych”.

Wyszukiwanie badań nieopublikowanych w bazie *clinicaltrials.gov* przeprowadzono w dniu 01.09.2015r., a wyniki wyszukiwania zamieszczono w rozdziale 2.4.3.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna selekcja na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu.

Na etapie wstępnej selekcji publikacji (na podstawie abstraktów) nie zastosowano ograniczeń dotyczących populacji docelowej, interwencji alternatywnej, ocenianych punktów końcowych oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (na podstawie PICOS), z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [8]. Dodatkowo, w przeglądzie systematycznym celem wsparcia argumentacji wykorzystano informacje pochodzące z publikacji zamieszczonych w piśmiennictwie do niniejszego dokumentu jako „Dodatkowo uwzględnione pozycje”. Ze względu na fakt, iż wspomniane publikacje nie dotyczą badania włączonego do analizy głównej, nie zostały one uwzględnione w diagramie QUOROM.

Na etapie ostatecznej selekcji publikacji do analizy głównej zastosowano ograniczenia dotyczące populacji docelowej, interwencji alternatywnej oraz rodzaju badań. Włączeniu do analizy podlegały badania opublikowane w postaci pełnotekstowej. Niemniej jednak zdecydowano, iż w przypadku pozyskania danych upubliczniętych w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego, a zawierających nowe doniesienia do badań pełnotekstowych zostaną one również włączone do analizy.

Włączeniu do przeglądów podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne HTA).

Analiza efektywności klinicznej 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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla olaparibu odnaleziono łącznie: 1938 publikacji (Pubmed: 349, Embase: 1530, Cochrane: 33, CRD: 2, clinicaltrials.gov: 7; inne źródła 17, z których 14 (dot. 1 badania) włączono do analizy efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lynparza®.

2.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „olaparib” oraz „Lynparza”. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 01.09.2015 r. Ze względu na dużą liczbę rekordów w dalszej kolejności wyszukiwanie zawężono do badań zakończonych, z upublicznionymi wynikami. Otrzymano 7 rekordów, spośród których zidentyfikowano jedno badanie spełniające kryteria włączenia do analizy – *STUDY 19*, uwzględnione w głównej części niniejszego dokumentu.

2.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

dane jakościowe:

- kryteria włączenia pacjentów do badania;
- charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
- przyjęta definicja punktu końcowego;
- metoda oceny punktu końcowego;
- okres obserwacji;

dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
- dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia, mediana) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia, mediana).

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

2.6. Ocena jakości danych

2.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [5]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki. Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (selection bias) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (performance bias) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (attrition bias) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (detection bias) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (reporting bias) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg Jadad [6].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy, a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook 2011) podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Ponadto zgodnie z wytycznymi AOTMiT oceny jakości danych należy dokonać poprzez ocenę wiarygodności zewnętrznej i wewnętrznej badań włączanych do analizy, przy czym badania obserwacyjne należy oceniać z użyciem kwestionariusza NOS (The Newcastle-Ottawa Scale).

Skala NOS jest narzędziem rekomendowanym do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych przez Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group oraz zalecanym przez wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych z kwietnia 2009 roku. W ramach tej skali opracowano osobną wersję dla badań kohortowych (badanie obserwacyjne, w którym ocenia się prospektywnie wystąpienie określonego punktu końcowego w grupach (kohortach) osób narażonych i nienarażonych na dany czynnik lub interwencję, u których ten punkt końcowy na początku obserwacji nie występował. W badaniu kohorty historycznej grupy narażona i nienarażona są identyfikowane w przeszłości i „obserwowane” ku terażniejszości pod względem występowania punktu końcowego) i badań kliniczno-kontrolnych (badanie obserwacyjne, w którym poszukuje się związku między daną ekspozycją a wystąpieniem określonego punktu końcowego, porównując retrospektywnie ekspozycję (odsetek narażonych) w grupie osób, u których punkt końcowy wystąpił, z ekspozycją w odpowiednio dobranej grupie osób kontrolnych, u których punkt końcowy nie wystąpił). Obie wersje zawierają 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania i 1 pytanie o czynniki zakłócające. Wersja dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania o ocenę efektów terapeutycznych, natomiast wersja dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję. Wysoka jakość badania jest oznaczana gwiazdką dla każdego z pytań, za wyjątkiem pytań o czynniki zakłócające, za które można maksymalnie przyznać 2 gwiazdki. Maksymalnie każde z badań kohortowych może otrzymać 9 gwiazdek [10, 11]. Formularz służący do oceny badań kohortowych przedstawiono w załączniku.

Założono, że ocenie w skali NOS zostaną poddane badania, dla których dostępne będą wystarczające dane do przeprowadzenia właściwej ewaluacji (zatem dostępne w wersji pełnotekstowej).

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

2.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

2.7. Analiza ilościowa

2.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.5.7.

2.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. odds ratio). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [5], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża.

Wówczas przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił $\leq 1\%$, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 \leq OR \leq 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszla, bez korekty wartości zerowych.

W przypadku, gdy w jednej z grup nie wystąpiło żadne zdarzenie lub zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszla z korektą pól zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

Odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej w przypadku gdy zdarzenie nie wystąpiło w żadnej z grup terapeutycznych.

W ocenie skuteczności dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywałby na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki zamierzono wyrazić również jako wartość ryzyka względnego (RR – risk ratio, relative risk; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB – relative benefit) zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [5].

W związku z tym, dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT) lub *number needed to harm* (NNH) (zarówno w ocenie skuteczności jak i bezpieczeństwa).

W przypadku gdy w upublicznych danych dostępne byłyby wartości parametru OR obliczone przez autorów badania odstąpiono od wykonywania obliczeń własnych.

2.7.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) podano wartość hazardu względnego (HR – hazard ratio). Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test logrank) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – hazard ratio) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiającej przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Analiza efektywności klinicznej 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

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach, zatem w przeglądzie prezentowane są wartości HR obliczone przez autorów badań. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p). W przypadku gdy w upublicznonych danych dostępne były wartości parametru HR, zostały one uwzględnione w analizie, bez wykonywania obliczeń własnych.

Dodatkowo wyniki przedstawiono w postaci mediany „czasu do wystąpienia” analizowanego punktu końcowego.

3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ 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 I/LUB BRCA2

3.1. Włączone badania

Odnaleziono jedno opublikowane badanie kliniczne z randomizacją, porównujące leczenie podtrzymujące olaparybem w monoterapii (OLP) do postępowania polegającego na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i podawaniu placebo (PLC), u dorosłych pacjentek z rozpoznaniem platynowrażliwego nawrotowego surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z mutacją w genach *BRCA*, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny: *STUDY 19* [1-14]. Badanie *STUDY 19* stanowiło podstawę dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Lynparza® w Unii Europejskiej (*pivotal trial*), w docelowym wskazaniu [4].

Całość populacji badania stanowiły chore z opisanym rozpoznaniem, o różnym statusie genu *BRCA*; chore z *BRCAm* stanowiły subpopulację wyodrębnioną zgodnie z protokołem badania [9].

Metodologicznie *STUDY 19* było wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniem z randomizacją, przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w celu wykazania przewagi olaparybu nad interwencją kontrolną (*superiority trial*). Randomizację każdej pacjentki przeprowadzano w okresie 8 tygodni następującym po podaniu ostatniej dawki chemioterapii z udziałem pochodnej platyny, bezpośrednio poprzedzającej ocenianą interwencję [1, 2, 9].

Leczenie w badaniu *STUDY 19* było prowadzone do obiektywnej progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Po podaniu ostatniej dawki olaparybu lub placebo obserwacja była prowadzona przez kolejne 30 dni, a w przypadku wystąpienia niepożądanych zdarzeń w tym okresie obserwacja była kontynuowana dopóki było to medycznie uzasadnione [1, 2, 9].

Zmiana grupy w trakcie badania *STUDY 19* (*crossing-over*) nie była dozwolona, ponadto odnotowywano informacje na temat leczenia uczestniczek badania inhibitorami PARP poza badaniem [4].

Szczegółowo elementy metodyki badania *STUDY 19* istotne dla oceny wiarygodności oraz informacje o dostępnych źródłach danych omówiono w poniższej tabeli (Tabela 1).

Tabela 1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego; OLP vs PLC

Parametr	STUDY 19
Podtyp wg AOTMiT	IIA
Ocena w skali Jadad	5/5
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe: 82 ośrodki w 16 krajach (w tym w Polsce)
Metodyka Typ badania	RCT II fazy z podwójnym zaślepieniem, w schemacie grup równoległych + zaplanowana protokołem, retrospektywna†† analiza wyników w subpopulacjach wg statusu genu <i>BRCA</i>

Parametr	STUDY 19
Randomizacja	<p>TAK [9]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomizacja komputerowa, blokowa, w proporcji 1:1. • Kod randomizacji przypisywany za pomocą centralnego systemu IVRS (kod randomizacji ukryty). • Stratyfikacja według następujących czynników: <ol style="list-style-type: none"> (1) Czas do progresji po ukończeniu przedostatniej chemioterapii z udziałem pochodnej platyny przed włączeniem do badania: >6 do <12 mies. vs >12 mies.; (2) Obiektywna odpowiedź na ostatnią chemioterapię z udziałem pochodnej platyny przed włączeniem do badania: CR vs PR; (3) Pochodzenie etniczne: żydowskie vs nieżydowskie*.
Zaślepienie	<p>TAK [9]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zastosowano zaślepienie pacjentów, personelu wydającego leki oraz osób oceniających wyniki leczenia; • Opakowania testowanego leku/placebo zostały oznakowane unikalnym kodem, odpowiadającym kodowi wygenerowanemu w procedurze randomizacji przechowywanym w systemie IVRS; • Kapsułki zawierające lek aktywny i placebo były identyczne (białe kapsułki w rozmiarze 0) i dostarczone w identycznych opakowaniach; • Każde opakowanie leku/placebo zawierało identyczną liczbę kapsułek; • Kapsułki leku/placebo były stosowane w obu grupach wg identycznego schematu dawkowania; • Kapsułki były połykane w całości; nie mogły być przeżuwane, kruszone, rozpuszczane ani dzielone; • Przedwczesne odkodowanie leczenia mogło nastąpić jedynie w określonych protokołem sytuacjach nagłych (nieoczekiwane ciężkie zdarzenia niepożądane o możliwym związku z zastosowanym lekiem) i było dokumentowane. • Zaślepienie pacjentów i badaczy rutynowo utrzymywano do momentu końcowej analizy OS (z wyjątkiem indywidualnych przypadków związanych z bezpieczeństwem lub koniecznością ustalenia indywidualnego toku leczenia po progresji choroby). • Przechodzenie chorych z grupy placebo do grupy olaparybu (<i>crossing-over</i>) nie było dozwolone.
Hipoteza badawcza	Hipoteza typu <i>superiority</i>
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie bez progresji choroby (PFS – <i>progression-free survival</i>) [1-rzędowy punkt końcowy] • Przeżycie całkowite (OS – <i>overall survival</i>) • Najlepsza odpowiedź na leczenie ogółem (<i>best overall response</i>) i czas trwania odpowiedzi • 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</i>)** • Kontrola objawów choroby (DCR – <i>disease control rate</i>) • Ocena objawów choroby: FOSI (<i>FACT-O symptom index</i>) • Jakość życia: TOI (<i>trial outcome index</i>), FACT-O (<i>functional assessment of cancer therapy for ovarian cancer</i>) • Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia
Analiza ITT	<ul style="list-style-type: none"> • W analizie skuteczności zachowana w całej populacji badania, z wyjątkiem oceny TFST i TSST (punkty końcowe analizowane w populacji pacjentek, które przyjęły co najmniej 1 dawkę leku/placebo)‡ • W analizie bezpieczeństwa nie zachowana (ocena w populacji pacjentek, które przyjęły co najmniej 1 dawkę leku/placebo)‡ • Nie zachowana w analizie w subpopulacjach wg stanu BRCA, ponieważ u 4% chorych włączonych do badania nie określono stanu BRCA (niemniej do analizy w subpopulacji BRCAm włączono wszystkie pacjentki, które po określeniu stanu BRCA spełniły predefiniowane kryteria włączenia do tej subpopulacji)

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

Parametr	STUDY 19
Utrata pacjentów z badania	Opisana dla całej populacji badania (punkt odcięcia: 26 listopada 2012) ^{‡‡} : <ul style="list-style-type: none"> • Utrata z obserwacji: 3,8% pacjentek ogółem, 3,7 vs 3,9% odpowiednio w grupach OLP i PLC • Decyzja pacjentki o wycofaniu z badania: 4,9% ogółem, 5,9 vs 3,9% odpowiednio w grupach OLP i PLC Nie opisana odrębnie dla subpopulacji z BRCAm.
Inne identyfikatory badania	NCT00753545, D0810C00019
Źródła finansowania	AstraZeneca
Źródła danych	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Publikacje</u>: Ledermann 2014 [1], Ledermann 2012 [2] • <u>Doniesienia konferencyjne</u>: Matulonis 2015 [3], Matulonis 2014 [4], Dougherty 2014 [5], Ledermann 2013 [6], Ledermann 2011 [7], Matulonis 2015 [10], Ledermann 2014 [11], Lheureux, 2014 [12], Lheureux 2014a [13], • <u>Rekord w rejestrze badań klinicznych</u>: ClinicalTrials.gov [8] • <u>Opublikowany protokół badania</u> [9] • Dokument EMA [14]

^{††} Retrospektywny charakter analizy wyników w subpopulacji z mutacją w genach BRCA wynikał z niedostępności informacji o statusie genu BRCA dla większości pacjentek w momencie włączenia do badania ale w przypadku kolejnych chorych, które wyraziły świadomą zgodę na badanie mutacji, ocenę stanu BRCA przeprowadzono po włączeniu do badania, z próbek pobranych przed randomizacją (wyjściowo informacja dostępna dla 37% uczestniczek badania; finalnie – dla 96% chorych poddanych randomizacji).

*Ze względu na częstsze występowanie mutacji w genach BRCA w populacji o pochodzeniu żydowskim.

** Punkt końcowy oceniany w ramach retrospektywnej analizy eksploracyjnej.

‡ Populacja chorych, które przyjęły co najmniej 1 dawkę leku/placebo w grupie OLA była identyczna z ITT a z grupy PLC wykluczono jedną pacjentkę, która została wylosowana do tej grupy ale wycofała zgodę na udział w badaniu i całkowicie zrezygnowała z udziału w badaniu, nie przyjmując ani jednej kapsułki placebo.

^{‡‡} Szczegółowo przepływ pacjentek w badaniu opisano w odrębnej tabeli (Tabela 2).

Pod względem metodologicznym badanie *STUDY 19* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją - podtyp IIA wg Wytycznych AOTMiT). Randomizacja została przeprowadzona prawidłowo, z ukryciem kodu alokacji dzięki zastosowaniu centralnego systemu IVRS i obejmowała stratyfikację względem istotnych czynników rokowniczych - pełnej/częściowej platynowrażliwości, całkowitej/częściowej odpowiedzi na ostatnią chemioterapię oraz pochodzenia etnicznego związanego ze zwiększonym ryzykiem występowania patogenicznych mutacji w genie BRCA1 i/lub BRCA2. Zastosowano procedurę podwójnego zaślepienia i podano szczegółowe informacje dotyczące utraty pacjentek z badania. Zatem sumarycznie badanie otrzymało 5 punktów w skali Jadad.

Analiza wyników względem statusu genu BRCA została zdefiniowana protokołem badania, a status BRCA został określony, prospektywnie lub retrospektywnie, u prawie wszystkich (96%) uczestniczek badania poddanych randomizacji. Stratyfikacja zastosowana w badaniu obejmowała m.in. czynnik pochodzenia etnicznego, co zapewniało równomierne rozłożenie pacjentek o pochodzeniu żydowskim - związanym ze znanym, znacznie podwyższonym ryzykiem występowania patogenicznych mutacji w genie BRCA1 i/lub BRCA2.

W omawianym badaniu oceniano punkty końcowe o krytycznym znaczeniu dla oceny skuteczności wg systemu GRADE – przeżycie całkowite i bez progresji choroby. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (PFS), ze względu na mniejszą podatność na wpływ późniejszych decyzji terapeutycznych, podejmowanych po progresji - w porównaniu z przeżywalnością całkowitą (OS). Protokół badania nie dopuszczał przechodzenia pacjentek z grupy PLC do OLP, ale chore miały możliwość otrzymania leczenia inhibitorami PARP w innych badaniach klinicznych, co mogłoby zakłócać wyniki oceny OS.

Pierwszorzędowy i większość drugorzędowych punktów końcowych omawianego badania oceniono w pełnej populacji chorych włączonych do badania, zgodnie z regułą ITT, a bezpieczeństwo i dwa punkty końcowe skuteczności – w populacji chorych, które przyjęły co najmniej jedną dawkę testowanego leku, która różniła się od populacji ITT jedynie wyłączeniem jednej pacjentki z grupy PLC (Tabela 2). Wyniki w populacji z mutacją w genach BRCA oceniono u wszystkich pacjentek, które spełniły kryteria włączenia do tej subpopulacji. W

Analiza efektywności klinicznej 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

momencie opracowywania ostatniej opublikowanej analizy wyników (punkt odcięcia: 26 listopada 2012 r.) nadal żyło i pozostawało w obserwacji 88 (33%) pacjentek włączonych do badania.

Tabela 2. Częstość i przyczyny przerywania leczenia i udziału w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego (punkt odcięcia: 26 listopada 2012); OLP vs PLC

Definicja populacji	STUDY 19		
	OLP [n(%)]*	PLC [n(%)]*	Ogółem [n(%)]*
Populacja ITT (wg wyników randomizacji)	136 (100)	129 (100)	265 (100)
Wycofanie zgody na udział w badaniu przed przyjęciem ≥ 1 dawki leku/placebo	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Populacja chorych, które przyjęły ≥ 1 dawkę leku**	136 (100)	128 (99,2)	264 (99,6)
Przerwanie leczenia w badaniu; z powodu:	113 (83,1)	125 (96,9)	238 (89,8)
- zdarzenia niepożądane	6 (4,4)	2 (1,6)	8 (3,0)
- pogorszenie stanu zdrowia	87 (64,0)	110 (85,3)	197 (74,3)
- istotne, predefiniowane odstępstwo od protokołu	2 (1,5)	1 (0,8)	3 (1,1)
- utrata z obserwacji	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,4)
- wycofanie	11 (8,1)	8 (6,2)	19 (7,2)
- inne	6 (4,4)	4 (3,1)	10 (3,8)
Przerwanie udziału w badaniu; z powodu:	90 (66,2)	87 (67,4)	238 (89,8)
- zgon	77 (56,6)	77 (59,7)	154 (58,1)
- utrata z obserwacji	5 (3,7)	5 (3,9)	10 (3,8)
- decyzja pacjentki	8 (5,9)	5 (3,9)	13 (4,9)

* Odsetek pacjentek w populacji ITT

** Populacja, w której przeprowadzono analizę bezpieczeństwa, TFST i TSST

Ze względu na dostępność mnogich informacji o zróżnicowanej wiarygodności (2 publikacje z recenzowanych czasopism naukowych oraz inne doniesienia, zaliczane do tzw. *grey literature*), przyjęto następujące reguły ekstrakcji danych z badania *STUDY 19* do analizy klinicznej:

- Podstawowym źródłem danych dotyczących wyników uzyskanych u pacjentek z *BRCAm* oraz w populacji ogólnej badania jest publikacja *Ledermann 2014* [1], w której opisano wyniki drugiej analizy *interim* przeżycia całkowitego (ostatnia analiza OS w punkcie odcięcia: 26 listopada 2012 r.; 58% zgonów).
- Z publikacji *Ledermann 2012* [2] (ostatnia analiza OS w punkcie odcięcia: 31 października 2011 r.) ekstrahowano wyniki dla punktów końcowych, których nie opisano w publikacji *Ledermann 2014* oraz dodatkowe informacje dotyczące metodyki badania.
- Dane z w/w publikacji uzupełniano na podstawie zidentyfikowanych źródeł dodatkowych (doniesienia konferencyjne, dane dostępne w rejestrach badań klinicznych, protokół badania), jeżeli poszukiwane informacje nie były dostępne w publikacjach – w takich przypadkach w analizie każdorazowo podano referencję do pierwotnego źródła informacji.
- W przypadku niezgodności danych z publikacji z danymi z innego źródła za właściwą uznawano informację zawartą w najnowszej dostępnej publikacji.
- W przypadku danych aktualizowanych, np. wyników analiz przeżycia dokonanych w kolejnych punktach odcięcia, podawano najnowszy dostępny wynik z publikacji oraz bardziej aktualny wynik z innego źródła (np. z abstraktu konferencyjnego – o ile zidentyfikowano).
- Zidentyfikowane doniesienia konferencyjne dublujące wcześniej upublicznione dane nie były włączane.
- W analizie wykorzystano również dane pochodzące z dokumentu EMA [14].

3.1.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentek

Do badania *STUDY 19* kwalifikowano dorosłe pacjentki z rozpoznaniem nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania, surowiczego lub z komponentem surowiczym, ze stwierdzoną platynowrażliwością i utrzymującą się obiektywną odpowiedzią na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny. Warunkiem włączenia do badania było ukończenie co najmniej 2 kursów chemioterapii opartej na związkach platyny. Do podgrupy pacjentek z mutacją w genach *BRCA* (subpopulacja *BRCAm*) włączano

Analiza efektywności klinicznej 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

chore, u których stwierdzono obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej, germinalnej lub somatycznej mutacji w genach BRCA. Zgodnie z założeniami protokołu badania, informacje dotyczące obecności mutacji w genach BRCA gromadzone będą przed włączeniem do badania (w przypadku pacjentek, u których wcześniej wykonano badanie) lub w trakcie badania.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do udziału w badaniu STUDY 19 przedstawiono w tabeli (Tabela 3).

Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia z badań włączonych do przeglądu systematycznego; OLP vs PLC

STUDY 19	
Kryteria włączenia	<p><u>Populacja ITT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w wieku ≥ 18 lat • Potwierdzone histologicznie rozpoznanie nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania (stopień złośliwości histologicznej: G3 lub G2), surowiczego lub z komponentem surowiczym • Rak platynowrażliwy (platynowrażliwość zdefiniowano jako utrzymywanie się obiektywnej odpowiedzi na przedostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny przez >6 miesięcy) • Ukończenie co najmniej 2 kursów chemioterapii opartej na związkach platyny (przy czym chemioterapia musiała obejmować nie mniej niż 4 cykle a od podania ostatniej dawki ostatniej chemioterapii nie mogło upłynąć więcej niż 8 tyg.) • Utrzymywanie się obiektywnej odpowiedzi na ostatnią przeprowadzoną chemioterapię opartą na związkach platyny, wg kryteriów RECIST, wersja 1.0 lub odpowiedzi CA-125 wg kryteriów GCIG* • Stężenie CA 125 przed leczeniem powyżej górnej granicy normy albo, jeżeli norma była przekroczona, stężenie CA 125 w drugiej próbce, pobranej co najmniej 7 dni później, zwiększony o mniej niż 15% w stosunku do stężenia w pierwszej próbce • Czynność narządów wewnętrznych i szpiku kostnego w normie w okresie 28 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w ramach badania [9] • Ocena stanu ogólnego ≤ 2 w skali ECOG [9] • Oczekiwane przeżycie ≥ 16 tygodni [9] • Udokumentowany brak ciąży lub przebyta menopauza [9] • Wola i zdolność pacjentki do przestrzegania protokołu badania w okresie jego trwania, w tym poddania się leczeniu i badaniom kontrolnym zgodnie z harmonogramem [9] <p><u>Subpopulacja z BRCAm (oprócz powyższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Świadoma zgoda pacjentki na wykonanie badania genetycznego • Status genu BRCA znany na podstawie badania wykonanego w danym ośrodku lub (w przypadku braku lokalnej oceny) oceniony retrospektywnie przy użyciu testu <i>BRCAanalysis assay</i> (Myriad Genetics Laboratories) z DNA otrzymanego z krwi pobranej przed randomizacją† • Obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej, germinalnej lub somatycznej mutacji w genach BRCA††
Kryteria wykluczenia [9]	<ul style="list-style-type: none"> • Rak jajnika wysokozróżnicowany (G1) • Drenaż wodobrzusza w ciągu ostatnich 2 cykli ostatniej chemioterapii poprzedzającej włączenie do badania • Wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP, w tym olaparybem • Rozpoznanie innego pierwotnego raka, z wyłączeniem: właściwie leczonego nieczerniakowego raka skóry, leczonego przyczynowo raka szyjki macicy <i>in situ</i>, przewodowego raka piersi <i>in situ</i>, raka trzonu macicy G1 w I stadium zaawansowania lub innego guza litego, w tym chłoniaka bez zajęcia szpiku kostnego, leczonego przyczynowo, przy braku dowodów choroby w okresie ≥ 5 lat • Jakakolwiek chemioterapia lub radioterapia (z wyjątkiem paliatywnej) w okresie 2 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki leków przed włączeniem do badania (lub w dłuższym okresie – w zależności od charakterystyki stosowanych leków). Pacjentki mogły kontynuować przyjmowanie kortykosteroidów, pod warunkiem utrzymania stałej dawki w okresie trwania badania i o ile ich podawanie zostało rozpoczęte najpóźniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania • Obecność objawowych, niekontrolowanych przerzutów w mózgu (badanie obrazowe potwierdzające brak przerzutów nie było wymagane) • Duży zabieg chirurgiczny w okresie 2 tygodni od rozpoczęcia udziału w badaniu; konieczność ustąpienia wszelkich zdarzeń związanych z takim zabiegiem

STUDY 19

- Dodatkowe ryzyko medyczne związane z ciężkim, niekontrolowanym stanem chorobowym, nienowotworową chorobą układową lub czynnikiem, niekontrolowanym zakażeniem (np. niekontrolowana arytmia komorowa, zawał serca w ciągu ostatnich 3 miesięcy, niestabilny zespół ucisku rdzenia kręgowego, jakikolwiek stan psychiatryczny uniemożliwiający wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu)
- Brak możliwości doustnego przyjmowania leków lub choroby żołądkowo-jelitowe mogące zaburzać wchłanianie leku
- Leczenie inhibitorami lub induktorami CYP3A4
- Cięża lub karmienie piersią
- Upośledzenie odporności (np. nosicielstwo HIV)
- Znana choroba wątroby (np. wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C)
- Przetrwiała toksyczność (w ≥ 2 stopniu) wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego, z wyłączeniem łuszczyki
- Znana nadwrażliwość na olaparyb lub którąkolwiek z substancji pomocniczych
- Aktualnie występujące napady drgawkowe lub leczenie lekami przeciwpadaczkowymi (stosowanie leków przeciwpadaczkowych dla opanowania bólu było dozwolone u pacjentek, u których nie występowały drgawki – z wyjątkiem induktorów CYP3A4)
- Wcześniejszy udział w randomizacji do tego samego badania

Subpopulacja z BRCAm (oprócz powyższych):

- Przebyty allogeniczny przeszczep szpiku kostnego
- Przetoczenie krwi w okresie ostatnich 120 dni przed włączeniem do badania

* Patrz: Załącznik

† Geny BRCA zostały zsekwencjonowane i poddane analizie pod kątem obecności mutacji i rearanżacji (delecji i duplikacji) w regionach kodujących oraz fragmentach intronowych sekwencji flankujących o długości 10-20 par zasad. Status BRCA w tkance nowotworowej oceniano retrospektywnie – używano DNA wyizolowanego z próbek tkanki nowotworowej utrwalonych wcześniej w formalinie i zatopionych w parafinie, opierając się na zatwierdzonym protokole sekwencjonowania nowej generacji (Foundation Medicine, Cambridge, USA).

†† Pacjentki z wariantami BRCA o nieznanym znaczeniu włączano do grupy BRCA typu dzikiego (tj. bez mutacji), której wyników nie włączano do niniejszej analizy klinicznej.

Opisane wyżej kryteria kwalifikacji do badania STUDY 19 spełniło 265 chorych (136 vs 129 rozlosowano do grup, odpowiednio, OLP i PLC), z czego status genu BRCA określono w przypadku 254 (96%) pacjentek. W przypadku 165 (62%) chorych poddanych randomizacji możliwe było dokonanie oceny występowania zarówno mutacji germinalnych jak i somatycznych. Kryteria włączenia do subpopulacji BRCAm spełniło 136 pacjentek (53% chorych włączonych do badania; odpowiednio 74 vs 62 w grupach OLP i PLC), z czego 92 (68% grupy BRCAm) były nosicielkami mutacji w genie BRCA1, 43 (32% grupy BRCAm) – w genie BRCA2 a u jednej chorej wykryto mutacje w obu genach.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli (Tabela 4).

Tabela 4. Charakterystyka prób w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego; OLP vs PLC

Cecha	STUDY 19			
	Populacja ITT		Subpopulacja BRCAm	
	OLP	PLC	OLP	PLC
Liczebność, N	136	129	74	62
Wiek [lata], mediana (zakres)	58,0 (21-89)	59,0 (33-84)	57,5 (38-89)	55,0 (33-84)
Wiek, n (%)				
	<50 lat	b.d.	19 (26)	16 (26)
	≥ 50 do <65 lat	b.d.	38 (51)	35 (56)
	≥ 65 lat		17 (23)	11 (18)
Pochodzenie żydowskie, n (%)	20 (14,7)	17 (13,2)	14 (19)	14 (23)
Stan ogólny w skali ECOG, n (%):				
	0	110 (80,9)	95 (73,6)	62 (84)
	I	23 (16,9)	30 (23,3)	11 (15)
				45 (73)
				15 (24)

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

STUDY 19					
Cecha	Populacja ITT		Subpopulacja BRCAm		
	OLP	PLC	OLP	PLC	
2	1 (0,7)	2 (1,6)	0	1 (2)	
Nieznany	2 (1,5)	2 (1,6)	1 (1)	1 (2)	
Pierwotne umiejscowienie guza, n (%)					
Jajnik	119 (87,5)	109 (84,5)	65 (88)	54 (87)	
Jajowód	3 (2,2)	4 (3,1)			
Otrzewna	14 (10,3)	16 (12,4)	9 (12)**	8 (13)**	
Czas do progresji po przedostatniej PLT-CTH, n (%)					
>6 do ≤12 mies.	53 (39,0)	54 (41,9)	28 (38)	26 (42)	
>12 mies.	83 (61,0)	75 (58,1)	46 (62)	36 (58)	
Obiektywna odpowiedź na ostatnią PLT-CTH, n (%)					
CR	57 (41,9)	63 (48,8)	36 (49)	34 (55)	
PR	79 (58,1)	66 (51,2)	38 (51)	28 (45)	
Liczba wcześniejszych CTH, średnia (zakres)					
	3 (0*-11)	3 (2-8)	b.d.	b.d.	
Liczba wcześniejszych PLT-CTH, średnia (zakres)					
	2 (0*-7)	2 (2-8)	b.d.	b.d.	
Stan genu BRCA, n (%)					
Znany	131 (96)	123 (95)	74 (100)	62 (100)	
Mutacja† w genach: BRCA1 lub BRCA2	74 (54)	62 (48)	74 (100)	62 (100)	
Mutacja† wyłącznie w genie BRCA1	b.d.	b.d.	48 (65)	44 (71)	
Mutacja† wyłącznie w genie BRCA2	b.d.	b.d.	26 (35)	17 (27)	
Mutacja† w genach: BRCA1 i BRCA2	b.d.	b.d.	0	1 (2)	
Mutacja† somatyczna	x	x	x	x	
Mutacja† germinalna	x	x	x	x	

* Jedna pacjentka otrzymała 2 PLT-CTH, które nie zostały odnotowane w bazie danych przed jej zamknięciem, z tego względu tej chorej przypisano liczbę „0” wcześniejszych CTH

** Jajowód lub otrzewna

† Mutacja patogeniczna lub prawdopodobnie patogeniczna

Czynniki demograficzne i kliniczne potencjalnie wpływające na wyniki leczenia, takie jak przeciętny wiek, pierwotne umiejscowienie guza, częściowa lub pełna platynowrażliwość oraz rodzaj obiektywnej odpowiedzi na ostatnią chemioterapię opartą z udziałem związków platyny - CR lub PR, były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami OLP i PLC, zarówno w populacji ITT, jak i w subpopulacji BRCAm.

Mediana wieku w rozpatrywanych grupach pacjentek w badaniu STUDY 19 wahała się w granicach 55-59 lat (najkrótsza w grupie PLC w subpopulacji BRCAm a najdłuższa w grupie PLC w populacji ITT), a pochodzenie żydowskie zadeklarowało 13 i 14% chorych w populacji ITT i 19 i 23% chorych w subpopulacji BRCAm – odpowiednio w grupach OLA i PLC. W każdej z grup jajnik stanowił pierwotne umiejscowienie guza u >84% chorych. Pełną platynowrażliwość wykazywało ok. 60% chorych a ok. 50% chorych zostało wyłączonych do badania w utrzymującym się stanie całkowitej remisji po ostatniej chemioterapii opartej na związkach platyny.

Przed włączeniem do badania chore w obu porównywanych grupach (populacja ITT) otrzymały średnio 3 kursy chemioterapii, w tym średnio 2 chemioterapie oparte na pochodnych platyny.

W subpopulacji BRCAm, odpowiednio w grupach OLA i PLC, 65 i 71% pacjentek było nosicielkami mutacji wyłącznie w genie BRCA1, 35 i 27% - wyłącznie w genie BRCA2 a u jednej chorej wykryto mutacje w obu docelowych genach (chora została losowo przydzielona do grupy PLC).

3.1.2. Charakterystyka interwencji

Pacjentkom w grupie ocenianej interwencji (OLP) podawano doustnie olaparyb w kapsułkach, w dawce 400 mg 2 razy dziennie, w monoterapii (całkowita dzienna dawka = 800 mg). W grupie kontrolnej (PLC) podawano 2 razy dziennie placebo, w kapsułkach identycznych do olaparybu.

Podtrzymujące leczenie olaparybem lub placebo rozpoczynano w ciągu 8 tygodni od podania ostatniej dawki poprzedzającej leczenie podtrzymujące chemioterapii opartej na związkach platyny.

W czasie udziału w badaniu od aktywnych seksualnie pacjentek w wieku rozrodczym wymagano przestrzegania szczegółowo określonych zasad antykoncepcji, z zastosowaniem antykoncepcji farmakologicznej lub niefarmakologicznej. Zabronione było stosowanie innych leków przeciwnowotworowych (w tym eksperymentalnych) – chemioterapii, immunoterapii, hormonoterapii (z wyjątkiem hormonalnej terapii zastępczej), innowacyjnych leków z innych grup. Dozwolone było stosowanie bisfosfonianów i kortykosteroidów w stabilnej dawce. Dozwolono stosowanie paliatywnej radioterapii w leczeniu istniejących przed włączeniem do badania, niewielkich bolesnych przerzutów, o ile nie było kontroli objawów przy użyciu miejscowych lub systemowych środków przeciwbólowych. Stosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (GCSF) było niedozwolone w pierwszym cyklu badania (dni 1-15), ponadto w całym okresie badania zabronione było stosowanie szczepionek zawierających żywe bakterie lub wirusy a także dawstwo krwi – do 3 miesięcy od podania ostatniej dawki leku [9].

Leczenie podtrzymujące kontynuowano do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, wg definicji RECIST (patrz: Załącznik) lub wcześniejszego spełnienia innego kryterium przerwania leczenia (tj. jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w 3. lub 4. stopniu NCI-CTCAE - wersja 3.0, które nie zostało opanowane całkowicie lub którego nasilenie nie zostało zmniejszone do I. stopnia CTCAE w okresie 28 dni od wystąpienia). W szczególnych przypadkach leczenie mogło być kontynuowane po progresji choroby – jeżeli nie było spełnione inne kryterium wyłączenia a pacjentka, w opinii lekarza prowadzącego, odnosiła, pomimo progresji, korzyści z leczenia [9].

Leczenie przerywano w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek niepożądanego zdarzenia w 3. lub 4. stopniu CTCAE, uznanego za związane z leczeniem. Jeżeli toksyczność ustąpiła całkowicie lub jej nasilenie zostało zmniejszone do I. stopnia CTCAE leczenie wznawiano w dawce zmniejszonej do 200 lub 100 mg 2 razy dziennie. Jeżeli toksyczność nie została opanowana w ciągu 4 tygodni lub jeżeli konieczność przerwania leczenia już wcześniej wystąpiła dwukrotnie, pacjentkę wycofywano z udziału w badaniu.

Wystąpienie progresji choroby w grupie PLC nie umożliwiała przejścia pacjentki do grupy OLP.

3.1.3. Punkty końcowe

Charakterystykę punktów końcowych uwzględnionych w badaniu *STUDY 19* w ocenie skuteczności terapii przedstawiono w tabeli poniżej. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie punkty końcowe, które zostały ocenione w subpopulacji pacjentek z mutacją w genach BRCA i dla których wyniki upubliczniono w odnalezionych materiałach źródłowych. Zdecydowano o nie przedstawianiu wyników dla subpopulacji pacjentek bez mutacji w genach BRCA (w przypadku ich dostępności).

Tabela 5. Charakterystyka punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego; OLP vs PLC

Punkt końcowy	Definicja	Sposób oceny	Ocena w populacji:	
			ITT	BRCAm
STUDY 19				
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Czas od randomizacji do stwierdzenia obiektywnej progresji choroby wg kryteriów RECIST (kryteria RECIST - patrz: Załącznik) lub zgonu (zgon bez względu na przyczynę, przy braku progresji choroby)	<p>Ocena była dokonywana przez badacza w danym ośrodku (ocena prospektywna – pierwszorzędowy punkt końcowy). Dodatkowo retrospektywnej oceny dokonywał niezależny specjalista niezwiązany z ośrodkiem, nieznający zastosowanej interwencji (<i>blinded independent central review</i>). Zmiany chorobowe oceniano w badaniu TK, przeprowadzonym co 12 tygodni.</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS kalkulowano na podstawie wyników pomiarów zmian docelowych, zmian innych niż docelowe** oraz nowych zmian. Analizę wyniku wykonano dla punktu odcięcia 30 czerwca 2010 roku. 	X	X
Czas do progresji choroby (TTP)	Czas do progresji choroby według kryteriów RECIST lub stężenia CA-125 - którakolwiek wystąpiła wcześniej.	Definicję progresji i odpowiedzi na podstawie RECIST i GCIG (wg stężenia CA-125) podano w Aneksie.	X	-
Czas do przerwania leczenia lub zgonu (TDT)	Czas od randomizacji do przerwania leczenia lub zgonu	Analiza eksploracyjna	X ¹	X ¹
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do zgonu, bez względu na przyczynę.	<ul style="list-style-type: none"> Ostatnią analizę wyniku wykonano dla punktu odcięcia 26 listopada 2012 r. (analiza interim) Ze względu na możliwość niedoszacowania różnicy w powodzie skrzyżowania grup po progresji (otrzymywanie przez chore w grupie PLC leczenia inhibitorami PARP po progresji) przeprowadzono dodatkową analizę z wykluczeniem pacjentek z ośrodków, w których u ≥1 chorej zastosowano PARPi po progresji. 	X	X
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)	Odsetek pacjentek, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST lub kryteriów RECIST w połączeniu ze stężeniem CA-125.	<ul style="list-style-type: none"> Definicje progresji i odpowiedzi na podstawie RECIST i GCIG (wg stężenia CA-125) oraz sposób wyznaczania najlepszej odpowiedzi na leczenie podano w Aneksie. U chorych włączonych do badania z CR lub chorobą niemierzalną i PR zdefiniowana odpowiedź na leczenie nie mogła być (powtórnie) stwierdzona, więc ORR (odsetek) szacowano w następujący sposób: liczbę chorych, u których najlepszą odpowiedzią na leczenie ogółem była CR lub PR (w dowolnym czasie w trakcie badania) podzielono przez liczbę chorych z PR i chorobą mierzalną w momencie randomizacji. 	X	-*
Kontrola objawów choroby (DCR)	Odsetek pacjentek, u których potwierdzono całkowitą odpowiedź, częściową odpowiedź, stabilizację choroby lub brak objawów choroby przez co najmniej 23 tygodnie.	Definicje odpowiedzi na podstawie RECIST podano w Aneksie.	X	-

STUDY 19

Punkt końcowy	Definicja	Sposób oceny	
		ITT	Ocena w populacji: BRCAm
Zmiana wielkości guza	Procentowa zmiana wielkości docelowej zmiany chorobowej w 12. i 24. tygodniu, względem wartości wyjściowej.	X	-
Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST)	Czas od momentu randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu.	X	X
Czas do drugiej kolejnej terapii (TSST)	Czas od momentu randomizacji do rozpoczęcia do drugiej kolejnej terapii lub zgonu.	X	X
Objawy choroby wg FOSI	<ul style="list-style-type: none"> W ocenie zastosowano wskaźnik FACT/NCN Ovarian Symptom Index (FOSI), którego wartość wyliczono na podstawie określonych pozycji w kwestionariuszu Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian (FACT-O). Wartość FOSI obliczono jako sumę punktów uzyskanych w odpowiedzi na pytania dotyczące 8 następujących objawów: braku energii, wymiotów, bólu, nudności, obrzęku w okolicy żołądka, obaw związanych z pogorszeniem stanu zdrowia, zadowolenia z aktualnej jakości życia i skurczów w okolicy żołądka. 	X	X
Jakość życia wg FACT-O	<ul style="list-style-type: none"> W ocenie zastosowano kwestionariusz FACT-O. Ogólny wynik FACT-O wyliczany jest jako suma punktów uzyskanych w podskalach dobrostanu fizycznego, społecznego/życia rodzinnego, emocjonalnego, emocjonalnego i funkcjonalnego. 	X	X
Jakość życia wg TOI	<ul style="list-style-type: none"> W ocenie zastosowano wskaźnik TOI (Trial Outcome Index), którego wartość wyliczono na podstawie określonych pozycji w kwestionariuszu Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian (FACT-O) – najbardziej adekwatnych do oceny jakości życia chorych na raka jajnika. Wartość TOI wyliczono z uwzględnieniem wyników w podskalach dobrostanu fizycznego, społecznego/życia rodzinnego, emocjonalnego i funkcjonalnego (łącznie: ogólny wynik FACT-O) oraz podskala specyficznych dla chorób jajnika. 	X	X

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) 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

Punkt końcowy	Definicja	Sposób oceny	Ocena w populacji:	
			ITT	BRCAm
Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia	<ul style="list-style-type: none"> W czasie trwania badania prowadzono monitorowanie zdarzeń niepożądanych, wyników biochemicznych badań laboratoryjnych, parametrów życiowych i wyników badania przedmiotowego. Nasilenie zdarzeń niepożądanych klasyfikowano zgodnie z kryteriami National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events, wersja 3.0 		X	X

*Ocena odpowiedzi na leczenie pośrednio- jedynie w oparciu o odsetek pacjentek leczonych olaparibem >2 lat i < 6 msc. Brak danych dla pacjentek zrandomizowanych do grupy placebo – brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej. †Ograniczone dane upublicznione w dokumencie NICE.

3.1.4. Skuteczność

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 [17]. 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)[18].

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 [19], natomiast nie jest pewne czy związek między wymienionymi punktami końcowymi istnieje również w przypadku terapii celowanych u pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika [17].

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 [17, 20, 21,22].

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% [17, 20, 21,22] 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 efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z płytowrażliwym nawrotnym 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 wraz z PFS dostarczają informacji dotyczących korzyści klinicznej z zastosowanego leczenia w oparciu o subiektywną i obiektywną ocenę. Natomiast TSST pozwala na ocenę korzyści klinicznej z zastosowanego leczenia już po wystąpieniu progresji choroby [17].

3.1.4.1. Przeżycie bez progresji choroby

W badaniu *STUDY 19* pierwszorzędową analizę przeżycia bez progresji choroby (PFS) wykonano gdy spełnione zostało kryterium dojrzałości danych określone protokołem, w punkcie odcięcia 30 czerwca 2010 roku. Przeciętny czas obserwacji pacjentek (mediana) wynosił w tym momencie 5,6 miesiąca (IQR: 4,5; 8,7).

W analizie pierwszorzędowej oceny progresji choroby dokonywał badacz w każdym ośrodku, ponadto kontrolna analiza została wykonana centralnie, przez niezależnego od ośrodków, zaślepionego oceniającego (*blinded independent central review*) oraz z zastosowaniem testu *long-rank* (ze stratyfikacją czynników ryzyka).

Dodatkowo, przeprowadzono analizę z wykluczeniem wyników pacjentek leczonych w ośrodkach, w których co najmniej jedna chora otrzymała lek z grupy PARPi po progresji (wykluczono 25% chorych z populacji ITT i 29% - z subpopulacji BRCAm). W dostępnych materiałach konferencyjnych udostępniono wyniki dla subpopulacji BRCAm [10]. Na przeprowadzenie analizy korygującej zdecydowano się mimo, iż progresja miała miejsce wcześniej niż jakkolwiek *cross-over*.

Wyniki analizy PFS w populacjach ITT i BRCAm badania *STUDY 19* przedstawiono w tabeli (Tabela 6).

Tabela 6. Skuteczność: przeżycie bez progresji choroby; OLP vs PLC (*STUDY 19*)

Populacja	Interwencja	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)	GRADE
<i>Ocena pierwszorzędowa (badacz w ośrodku)†</i>							
BRCAm	OLP	74	26 (35)	11,2 (8,3; n.d.)	6,9	0,18 (0,10; 0,31); p<0,0001*	wysoka
	PLC	62	46 (74)	4,3 (3,0; 5,4)			
ITT	OLP	136	60 (44)	8,4 (7,4; 11,5)	3,6	0,35 (0,25; 0,49); p<0,0001*	wysoka
	PLC	129	94 (73)	4,8 (4,0; 5,5)			
<i>Niezależna ocena kontrolna (zaślepiona ocena centralna, niezależna od ośrodka)</i>							
BRCAm	OLP	74	b.d.	b.d.	b.d.	0,22 (0,12; 0,40); p<0,0001*	wysoka
	PLC	62	b.d.	b.d.			
ITT	OLP	136	b.d.	b.d.	b.d.	0,39 (0,27; 0,55); p<0,001*	wysoka
	PLC	129	b.d.	b.d.			
<i>Test log-rank ze stratyfikacją czynników ryzyka</i>							
BRCAm	OLP	74	b.d.	b.d.	b.d.	0,18 (0,13; 0,25); p<0,0001*	wysoka
	PLC	62	b.d.	b.d.			
ITT	OLP	136	b.d.	b.d.	b.d.	0,37 (0,26; 0,51);	wysoka

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

	PLC	129	b.d.	b.d.		p<0,001*	
<i>Analiza po korekcie cross-over bias[^] [10]</i>							
BRCAm	OLP	57	19 (33) [§]	12,4	8,0 [§]	0,14 (0,09; 0,23) p<00001*	wysoka
	PLC	40	30 (75) [§]	4,4			

† Pierwszorzędowy punkt końcowy badania *STUDY 19*

* Różnica OLA vs PLC istotna statystycznie (p<0,05)

[^] Z wykluczeniem wszystkich pacjentek leczonych w ośrodkach, w których stosowano inhibitory *PARP* po progresji (11 ośrodków, w których leczono łącznie 67 pacjentek, w tym 39 z *BRCAm*)

[§] Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z *BRCAm* olaparybu zamiast placebo pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika o 82%, co przekłada się na wydłużenie mediany czasu do progresji o 6,9 miesiąca. Wielkość opisanego efektu, przy znanym złym rokowaniu pacjentek w populacji docelowej, wskazuje na kliniczną istotność wyniku.

Istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji obserwowano również w całej populacji badania (bez względu na status genu *BRCA*) – redukcja ryzyka progresji o 65%, przy wydłużeniu mediany czasu do progresji o 3,6 miesiący.

Wyniki dodatkowych analiz PFS – niezależna ocena centralna i analiza z wykorzystaniem testu *log-rank* ze stratyfikacją – były spójne z wynikiem analizy pierwszorzędowej i wskazywały na istotną statystycznie, znaczną redukcję ryzyka progresji, przy większej korzyści zdrowotnej w subpopulacji *BRCAm*.

Wyniki dodatkowej analizy korygującej efekt *cross-over*, spowodowany stosowaniem inhibitorów *PARP* w niektórych ośrodkach po progresji w grupie kontrolnej, potwierdziły, że stosowanie olaparybu w populacji docelowej wiąże się z istotną redukcją ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu w porównaniu z placebo.

3.1.4.2. Przeżycie całkowite

W badaniu *STUDY 19* najbardziej aktualną analizę całkowitego przeżycia (OS) wykonano dla daty odcięcia 26 listopada 2012 roku. Przeciętny czas obserwacji pacjentek (mediana) wynosił w tym momencie 37,3 miesiąca (IQR: 34,7; 40,2). Ze względu na umiarkowany poziom dojrzałości danych (58% w populacji *ITT*; 52% w subpopulacji *BRCAm*) analiza OS jest analizą *interim*.

Aby zapobiec zakłóceniu wyników oceny OS przez późniejsze leczenie (po progresji) protokół badania *STUDY 19* nie zezwalał na przechodzenia pacjentek z grupy PLC do OLP po progresji choroby. Stwierdzono jednak, że 12% pacjentek w grupie PLC w populacji *ITT* (23% w populacji *BRCAm*) było leczonych po progresji inhibitorem *PARP*, co mogło spowodować niedoszacowanie wpływu OLP na przeżycie względem PLC (tzw. *cross-over bias*). W celu weryfikacji tej hipotezy przeprowadzono dodatkową analizę OS, w której wykluczono wyniki wszystkich pacjentek leczonych w ośrodkach, w których co najmniej jedna chora otrzymała lek z grupy *PARPi* po progresji (wykluczono 25% chorych z populacji *ITT* i 29% - z subpopulacji *BRCAm*) [3, 10].

Wyniki najbardziej aktualnej analizy OS w populacjach *ITT* i *BRCAm* badania *STUDY 19* przedstawiono w tabeli (Tabela 7). Nie zdecydowano o wyodrębnieniu dodatkowo subpopulacji pacjentek jedynie z mutacją germinálną (*gBRCAm*), ze względu na fakt, iż zgodnie z wnioskowanym programem lekowym kryterium włączenia do leczenia olaparybem będzie obecność mutacji w genie *BRCA1* i/lub w *BRCA2* (dziedzicznej i (lub) somatycznej).

Analiza efektywności klinicznej 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 7. Skuteczność: przeżycie całkowite; OLP vs PLC (STUDY 19)

Populacja	Interwencja	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)	GRADE
BRCAm	OLA	74	37 (50)	34,9 (29,2; n.d.)	3,0	0,73 (0,45; 1,17); p=0,19	wysoka
	PLC	62	34 (55)	31,9 (23,1; 40,7)			
ITT	OLA	136	77 (57)	29,8 (27,2; 35,7)	2,0	0,88 (0,64; 1,21); p=0,44	wysoka
	PLC	129	77 (60)	27,8 (24,4; 34,0)			
Analiza po korekcie cross-over bias† [3, 10]							
BRCAm†	OLA	57	28 (49)	34,9 (b.d.)	8,3	0,52 (0,28; 0,97); p=0,039 [^]	wysoka
	PLC	40	22 (55)	26,6 (b.d.)			
ITT†	OLA	103	58 (56)	29,8 (b.d.)	3,2	0,80 (0,55; 1,16); p=0,243	wysoka
	PLC	95	59 (62)	26,6 (b.d.)			

[^] Różnica OLA vs PLC istotna statystycznie (p<0,05)

[†] Z wykluczeniem wszystkich pacjentek leczonych w ośrodkach, w których stosowano inhibitory PARP po progresji (11 ośrodków, w których leczono łącznie 67 pacjentek, w tym 39 z BRCAm)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizie uwzględniającej wszystkie ośrodki uczestniczące w badaniu STUDY 19 obserwowano niewielką redukcję ryzyka zgonu u chorych leczonych olaparybem względem grupy kontrolnej – o 27 i 12% odpowiednio w populacjach BRCAm i ITT. Mediana czasu przeżycia całkowitego uległa wydłużeniu w tych populacjach o odpowiednio 3 i 2 miesiące. Opisane wyniki nie były istotne statystycznie.

Wyniki dodatkowej analizy korygującej efekt cross-over, spowodowany stosowaniem inhibitorów PARP w niektórych ośrodkach po progresji w grupie kontrolnej, potwierdziły hipotezę o zaciemniającym wpływie cross-over, przez co oszacowany w pierwotnej analizie rzeczywisty wpływ leczenia olaparybem na całkowite przeżycie mógł być niedoszacowany. W obu analizowanych populacjach wykluczenie z analizy ośrodków, w których mogło dochodzić do krzyżowania grup zwiększyło różnicę OS na korzyść olaparybu (ITT – zmniejszenie HR zgonu z 0,88 do 0,80; BRCAm – zmniejszenie HR zgonu z 0,73 do 0,52). W populacji ogółem efekt ten był niewielki i nie wykazał istotności statystycznej, natomiast w populacji BRCAm różnica OS po korekcie cross-over spełniła kryterium istotności statystycznej na poziomie p<0,05: p=0,039. Tym niemniej ze względu na fakt, że dodatkowa analiza była analizą typu post-hoc w stosunkowo małej grupie pacjentów, przedstawione wyniki obarczone są niepewnością.

W celu potwierdzenia korzystnego wpływu olaparybu na OS, konieczne jest przeprowadzenie dalszych analiz z użyciem danych z badań na większej grupie pacjentów i o wyższym stopniu dojrzałości. Należy przy tym podkreślić, że kolejna analiza przeżycia w badaniu STUDY 19 przeprowadzona będzie z użyciem danych na poziomie dojrzałości 85%.

3.1.4.3. Czas do pierwszej kolejnej terapii

Uwzględniając wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Lynparza® (pacjentki z mutacją w genach BRCA) oraz zalecenia EMA dotyczące ocenianych punktów końcowych autorzy badania STUDY 19 przedstawili ocenę czasów do pierwszej i drugiej kolejnej terapii, jako punktów końcowych istotnych klinicznie i wpływających na jakość życia pacjentek [16].

Czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (TFST) analizowano retrospektywnie, w populacji pacjentek, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku.

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

Wyniki analizy TFST w populacjach ITT i BRCAm badania STUDY 19 przedstawiono w tabeli (Tabela 8).

Tabela 8. Skuteczność: czas do pierwszej kolejnej terapii; OLP vs PLC (STUDY 19)

Populacja	Interwencja	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)	GRADE
BRCAm	OLA	74	46 (62)	15,6 (12,3; 28,2)	9,4	0,33 (0,22; 0,50); p<0,0001*	wysoka
	PLC	62	54 (87)	6,2 (5,3; 9,2)			
ITT	OLA	136	95 (70)	13,4 (11,3; 15,7)	6,7	0,40 (0,30; 0,52); p<0,0001*	wysoka
	PLC	128	118 (92)	6,7 (5,7; 8,2)			

* Różnica OLA vs PLC istotna statystycznie (p<0,05)

Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z BRCAm olaparybu zamiast placebo pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka konieczności podjęcia pierwszej kolejnej linii terapii raka jajnika o 67%, co przekłada się na możliwość odroczenia pierwszej kolejnej terapii o przeciętnie 9,4 miesiąca. Wielkość opisanego efektu, przy znanym złym rokowaniu pacjentek w populacji docelowej, wskazuje na kliniczną istotność wyniku.

Istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka podania pierwszej kolejnej terapii obserwowano również w całej populacji badania (bez względu na stan genu BRCA) – redukcja ryzyka o 60%, przy wydłużeniu mediany czasu do progresji o 6,7 miesiąca.

3.1.4.1. Czas do drugiej kolejnej terapii

Czas do drugiej kolejnej terapii lub zgonu (TSST) analizowano retrospektywnie, w populacji pacjentek, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku.

Wyniki analizy TSST w populacjach ITT i BRCAm badania STUDY 19 przedstawiono w tabeli (Tabela 9).

Tabela 9. Skuteczność: czas do drugiej kolejnej terapii; OLP vs PLC (STUDY 19)

Populacja	Interwencja	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI)	GRADE
BRCAm	OLA	74	42 (57)	23,8 (17,7; n.a.)	8,6	0,44 (0,29; 0,67); p=0,00013*	wysoka
	PLC	62	49 (79)	15,2 (13,9; 18,7)			
ITT	OLA	136	88 (65)	19,1 (16,6; 22,3)	4,3	0,53 (0,40; 0,71); p<0,0001*	wysoka
	PLC	128	108 (84)	14,8 (14,0; 16,7)			

* Różnica OLA vs PLC istotna statystycznie (p<0,05)

Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z BRCAm olaparybu zamiast placebo pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka konieczności podjęcia drugiej kolejnej linii terapii raka jajnika o 56%, co przekłada się na możliwość odroczenia drugiej kolejnej terapii o przeciętnie 8,6 miesiąca. Wielkość opisanego efektu, przy znanym złym rokowaniu pacjentek w populacji docelowej, wskazuje na kliniczną istotność wyniku.

Istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka podania pierwszej kolejnej terapii obserwowano również w całej populacji badania (bez względu na stan genu BRCA) – redukcja ryzyka o 47%, przy wydłużeniu mediany czasu do progresji o 4,3 miesiąca.

Czas do drugiej kolejnej terapii jest dobrym przybliżeniem progresji choroby. Utrzymanie bezwzględnej różnicy między grupami terapeutycznymi w zakresie TFST i TSST (9,4 i 8,6 msc) jest zgodne z medianą przeżycia całkowitego uzyskaną w wyniku analizy eksploracyjnej, po wyeliminowaniu wpływu cross-over. Uzyskane wyniki

Analiza efektywności klinicznej 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

sugerują, iż zastosowanie olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego nie wpływa negatywnie na skuteczność pierwszej kolejnej linii leczenia.

Udowodniono, że wdrożenie chemioterapii w przypadku nawrotu choroby może mieć negatywny wpływ na jakość życia pacjentek [15]. Zatem czas do pierwszej kolejnej terapii oraz okres pomiędzy zakończeniem pierwszej kolejnej terapii a podjęciem drugiej kolejnej terapii odzwierciedla okres, w którym pacjentki odnotowują korzyść kliniczną w postaci poprawy lub braku pogorszenia jakości życia oraz unikają toksycznego wpływu chemioterapii. Wydłużenie TFST oraz TSST stanowi zatem istotną korzyść z perspektywy pacjenta.

3.1.4.1. Czas do przerwania leczenia lub zgonu (TDT)

Wyniki analizy TDT w populacjach ITT i BRCAm badania STUDY 19 przedstawiono w tabeli poniżej. Poniższe dane zaczerpnięto z dokumentu EMA [14].

Tabela 10. Skuteczność: czas do przerwania leczenia lub zgonu; OLP vs PLC (STUDY 19)

Populacja	Interwencja	N ¹	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI) p value	GRADE
BRCAm	OLA	74	59 (79,7)	11,0	6,4*	0,36 (0,24; 0,53) [^] p<0,00001	średnia
	PLC	62	59 (95,2)	4,6			
ITT	OLA	136	113 (83,1)	8,6	4,0*	0,39 (0,30; 0,51) [^] p<0,00001	średnia
	PLC	128	125 (97,7)	4,6			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. [^]Różnica OLA vs PLC istotna statystycznie.

Zarówno dla populacji ogółem jak i dla subpopulacji pacjentek z mutacją w genach BRCA uzyskano znamienne statystycznie różnicę na korzyść olaparybu w zakresie analizowanego punktu końcowego.

3.1.4.2. Ocena odpowiedzi na leczenie

Pełna ocena odpowiedzi na leczenie została przedstawiona jedynie na populację ITT. Zgodnie zatem z pierwotnym założeniem zdecydowano o nieprzedstawianiu danych dla tego punktu końcowego. Spośród upublicznionych informacji dla populacji pacjentek z mutacją w genach BRCA odnaleziono dane dotyczące liczby i odsetków pacjentek leczonych olaparybem w długim (>2 lat) oraz w krótkim okresie (<6 msc) [12, 13]. Mając na uwadze fakt, iż zgodnie z protokołem leczenie olaparybem było kontynuowane m.in. do wystąpienia progresji, z przedstawionych danych można pośrednio wnioskować o odpowiedzi na leczenie. Brak danych dla grupy placebo uniemożliwia przeprowadzenie analizy statystycznej.

Tabela 11. Liczby i odsetki pacjentek leczonych OLA >2 lat i <6 msc; (STUDY 19)

Badanie	Interwencja	N [*]	n (%) [*]	GRADE
Okres leczenia > 2 lat				
Study 19 (II A)	OLP (ITT)	136	32 (23,5)	średnia
	OLP (mBRCA)	74	21 (28,4)	
Okres leczenia <6 msc				
Study 19 (II A)	OLP (ITT)	136	49 (36)	średnia
	OLP (mBRCA)	74	21 (28,4)	

*data odcięcia – listopad 2012r.

Leczenie w badaniu *STUDY 19* było prowadzone do obiektywnej progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Biorąc pod uwagę fakt, iż do badania włączano pacjentki po co najmniej dwóch cyklach chemioterapii, u których uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na chemioterapię bezpośrednio poprzedzającą zastosowanie olaparybu, dla których jedyną alternatywą był brak aktywnego leczenia podtrzymującego, utrzymanie odpowiedzi przez okres >2 lat u >28% pacjentek z mutacją w genach *BRCA* można uznać za korzyść kliniczną. Samo uzyskanie odpowiedzi na leczenie (w znaczeniu zmniejszenie wielkości guza) nie stanowiło zaś celu ocenianej interwencji.

3.1.5. Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO – patient-reported outcomes) [11,1]

Bezpośredni pomiar samopoczucia chorych i zakres ich funkcjonowania w życiu codziennym określane są jako punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PRO). Stanowią punkt końcowy z pogranicza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej opcji terapeutycznej.

W badaniu *STUDY 19* za najbardziej adekwatne i zwalidowane narzędzie w ocenie PRO uznano kwestionariusz FACT-O (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian*). Ocenę przeprowadzano przed rozpoczęciem badania (*baseline*) oraz po okresach 4-tygodniowych aż do wystąpienia progresji.

Zakres kwestionariusza FACT-O dotyczący zdolności pacjenta do prowadzenia normalnego życia oraz wpływu zdarzeń niepożądanych i odczuwania wpływu objawów choroby na jakość życia został określony jako wskaźnik TOI. Wartość TOI wyliczano z uwzględnieniem wyników w podskalach dobrostanu fizycznego, społecznego/życia rodzinnego, emocjonalnego i funkcjonalnego (łącznie: ogólny wynik FACT-O) oraz podskal specyficznych dla chorób jajnika.

Ocenę objawów choroby przeprowadzono wykorzystując wskaźnik *FACT/NCCN Ovarian Symptom Index* (FOSI) – wyliczany na podstawie ośmiu pozycji z kwestionariusza FACT-O. Zadaniem pacjentek była odpowiedź na pytania dotyczące 8 objawów: braku energii, wymiotów, bólu, nudności, obrzęku w okolicy żołądka, obaw związanych z pogorszeniem stanu zdrowia, zadowolenia z aktualnej jakości życia i skurczów w okolicy żołądka. Wartość FOSI obliczano sumując punktację dotyczącą każdego z symptomów. W ocenie jakości życia związanej ze zdrowiem przedstawiono również sumaryczne wyniki w oparciu o cały kwestionariusz FACT-O.

Zdecydowano o przedstawieniu wyników w postaci liczb i odsetków pacjentów, u których wystąpiła poprawa (*improved*) lub pogorszenie (*worsened*). Poprawę definiowano jako co najmniej 21-dniowe okresy poprawy odnotowane podczas dwóch wizyt kontrolnych, jeżeli nie doszło w międzyczasie do wizyty kontrolnej z powodu pogorszenia. Pogorszenie zdefiniowano jako co najmniej 21-dniowy okres pogorszenia, w którym nie zarejestrowano odpowiedzi „poprawa” lub „brak zmian”. Pogorszenie określono jako zmianę w stosunku do *baseline* o ≤ -7 (TOI), -3 (FOSI), -9 (FACT-O).

Dane dla poszczególnych wskaźników przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.1.5.1. Ocena objawów choroby wg FOSI

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Ocena objawów choroby wg FOSI; OLP vs PLC (*STUDY 19*)

Populacja	Interwencja	N	n ¹ (%)	OR*(95% CI) p value	n ² (%)	OR (95% CI) p value	GRADE
<i>BRCAm</i>	OLA	66	14 (21,2)	1,41 (0,56; 3,70) p=0,47	11 (16,7)	1,41 (0,51; 4,04)	wysoka
	PLC	56	9 (16,1)		9 (16,1)		
Ogółem	OLA	117	20 (17,1)	1,22 (0,6; 2,51) p=0,59	20 (17,1)	0,92 (0,44; 1,92)	wysoka

Analiza efektywności klinicznej 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

Populacja	Interwencja	N	n ¹ (%)	OR*(95% CI) p value	n ² (%)	OR (95% CI) p value	GRADE
	PLC	115	17 (14,8)		21 (18,3)		

¹Wynik jako liczba i odsetek pacjentek z poprawą (*improved*). ²Wynik jako liczba i odsetek pacjentek z pogorszeniem (*worsened*). *Obliczone przez autorów badania.

Wyniki zamieszczone w tabeli powyżej wskazują, iż nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami terapeutycznymi w częstości występowania poprawy lub pogorszenia ocenianych w oparciu o wskaźnik FOSI objawów choroby, zarówno w populacji ogółem jak i w subpopulacji pacjentek z mutacją w genach BRCA.

3.1.5.2. Ocena jakości życia wg TOI

Szczegółowe wyniki dotyczące liczby i odsetka pacjentek, u których wystąpiła poprawa lub pogorszenie w oparciu o wskaźnik TOI przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Ocena jakości życia w oparciu o TOI; OLP vs PLC (STUDY 19)

Populacja	Interwencja	N	n ¹ (%)	OR*(95% CI) p value	n ² (%)	OR (95% CI) p value	GRADE
BRCAm	OLA	64	16 (25)	1,37 (0,56; 3,46) p=0,49	7 (10,9)	0,53 (0,16; 1,69)	wysoka
	PLC	53	10 (18,9)		10 (18,9)		
Ogółem	OLA	115	23 (20)	1,14 (0,58; 2,24)	16 (13,9)	0,74 (0,33; 1,60)	wysoka
	PLC	111	20 (18)		20 (18,0)		

¹Wynik jako liczba i odsetek pacjentek z poprawą (*improved*). ²Wynik jako liczba i odsetek pacjentek z pogorszeniem (*worsened*). *Obliczone przez autorów badania.

Nie uzyskano statystycznie istotnych różnic w zakresie częstości występowania poprawy lub pogorszenia pomiędzy analizowanymi grupami zarówno w populacji ogółem jak i w subpopulacji pacjentek z mutacją w genach BRCA.

3.1.5.3. Ocena jakości życia wg FACT-O

W tabeli poniżej zamieszczono dane dotyczące liczby i odsetka pacjentek, u których wystąpiła poprawa lub pogorszenie jakości życia związanej ze zdrowiem w oparciu o sumaryczną liczbę punktów uzyskanych za pomocą kwestionariusza FACT-O.

Tabela 14. Ocena jakości życia w oparciu o FACT-O; OLP vs PLC (STUDY 19)

Populacja	Interwencja	N	n ¹ (%)	OR*(95% CI) p value	n ² (%)	OR (95% CI) p value	GRADE
BRCAm	OLA	63	17 (27,0)	1,38 (0,58; 3,39) p=0,47	10 (15,9)	0,53 (0,19; 1,43)	wysoka
	PLC	53	11 (20,8)		14 (26,4)		
Ogółem	OLA	114	24 (21,1)	1,17 (0,6; 2,27) p=0,65	20 (17,5)	0,77 (0,38; 1,57)	wysoka
	PLC	111	21 (18,9)		24 (21,6)		

¹Wynik jako liczba i odsetek pacjentek z poprawą (*improved*). ²Wynik jako liczba i odsetek pacjentek z pogorszeniem (*worsened*). *Obliczone przez autorów badania.

Analiza jakości życia związanej ze zdrowiem w oparciu o kwestionariusz FACT-O nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania poprawy lub pogorszenia zarówno w populacji ogółem jak i w subpopulacji pacjentek z mutacją w genach BRCA.

3.1.6. Bezpieczeństwo

3.1.6.1. Zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w jakimkolwiek stopniu nasilenia u co najmniej 10% pacjentów oraz w stopniu ≥ 3 u co najmniej 3% pacjentów w jednej z grup badania. Zdecydowano o uwzględnieniu tych zdarzeń niepożądanych, dla których dane dostępne były również dla subpopulacji pacjentek z mutacją w genach BRCA (za wyjątkiem AEs uznanych za związane z leczeniem i SAEs).

Tabela 15. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia AEs ogółem i poszczególnego rodzaju w populacji ogółem oraz w populacji pacjentek z mutacją w genach BRCA; OLP vs PLC (STUDY 19)

AEs	P	I	N ^I	n ² (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE	
AEs ogółem	1-4 stopień	BRCAm	OLP	74	72 (97)	2,48 (0,34; 28,17)	-	wysoka
			PLC	62	58 (94)			
	ITT	BRCAm	OLP	136	132 (97)	2,50 (0,67; 11,35)	-	
			PLC	128	119 (93)			
	≥ 3 stopień	BRCAm	OLP	74	28 (38)	2,82 (1,19; 6,98)	5 (3; 21)	
			PLC	62	11 (18)			
ITT	BRCAm	OLP	136	55 (40)	2,43 (1,37; 4,34)	6 (4; 14)		
		PLC	128	28 (22)				
AEs uznane za związane z leczeniem	ITT	BRCAm	OLP	136	121 (89)	3,04 (1,50; 6,33)	7 (4; 15)	wysoka
			PLC	128	93 (73)			
SAEs	ITT	BRCAm	OLP	136	25 (18)	2,40 (1,07; 5,64)	11 (6; 65)	wysoka
			PLC	128	11 (9)			
Nudności	1-4 stopień	BRCAm	OLP	74	54 (73)	5,67 (2,55; 12,72)	3 (2; 5)	wysoka
			PLC	62	20 (32)			
	ITT	BRCAm	OLP	136	96 (71)	4,28 (2,47; 7,41)	3 (3; 5)	
			PLC	128	46 (36)			
	≥ 3 stopień	BRCAm	OLP	74	1 (1)	6,28 (0,12; 321,54)*	-	
			PLC	62	0 (0)			
ITT	BRCAm	OLP	136	3 (2)	7,07 (0,73; 68,64)*	-		
		PLC	128	0 (0)				
Uczucie zmęczenia	1-4 stopień	BRCAm	OLP	74	40 (54)	1,99 (0,95; 4,22)	-	wysoka
			PLC	62	23 (37)			
	ITT	BRCAm	OLP	136	71 (52)	1,70 (1,02; 2,86)	8 (5; 92)	
			PLC	128	50 (39)			
	≥ 3 stopień	BRCAm	OLP	74	5 (7)	4,42 (0,47; 212,43)	-	
			PLC	62	1 (2)			
ITT	BRCAm	OLP	136	10 (7)	2,46 (0,68; 11,0)	-		
		PLC	128	4 (3)				
Wymioty	1-4 stopień	BRCAm	OLP	74	27 (36)	6,55 (2,22; 23,19)	4 (3; 7)	wysoka
			PLC	62	5 (8)			
	ITT	BRCAm	OLP	136	46 (34)	3,12 (1,64; 6,12)	6 (4; 11)	
			PLC	128	18 (14)			
	≥ 3 stopień	BRCAm	OLP	74	2 (3)	-	-	
			PLC	62	0 (0)			

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

AEs	P	I	N ^I	n ² (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE	
	ITT	PLC	62	0 (0)	6,37 (0,39; 104,02)*			
		OLP	136	3 (2)	2,86 (0,23; 151,55)	-		
Biegunka	1-4 stopień	BRCAm	OLP	74	22 (30)	1,76 (0,74; 4,33)	-	wysoka
		PLC	62	12 (19)				
	ITT	OLP	136	37 (27)	1,17 (0,65; 2,12)	-		
		PLC	128	31 (24)				
	≥3 stopień	BRCAm	OLP	74	2 (3)	1,69 (0,09; 101,58)	-	wysoka
		PLC	62	1 (2)				
ITT	OLP	136	3 (2)	0,94 (0,12; 7,15)	-			
Ból brzucha	1-4 stopień	BRCAm	OLP	74	17 (23)	0,73 (0,31; 1,70)	-	wysoka
		PLC	62	18 (29)				
	ITT	OLP	136	34 (25)	0,92 (0,51; 1,66)	-		
		PLC	128	34 (27)				
	≥3 stopień	BRCAm	OLP	74	0 (0)	0,11 (0,007; 1,79)*	-	wysoka
		PLC	62	2 (3)				
ITT	OLP	136	3 (2)	0,70 (0,10; 4,23)	-			
Anemia	1-4 stopień	BRCAm	OLP	74	19 (26)	6,79 (1,83; 37,35)	5 (4; 11)	wysoka
		PLC	62	3 (5)				
	ITT	OLP	136	29 (21)	4,68 (1,9; 13,13)	7 (5; 13)		
		PLC	128	7 (5)				
	≥3 stopień	BRCAm	OLP	74	4 (5)	3,49 (0,33; 174,42)	-	wysoka
		PLC	62	1 (2)				
ITT	OLP	136	7 (5)	6,89 (0,86; 312,98)	-			
Ból głowy	1-4 stopień	BRCAm	OLP	74	13 (18)	1,11 (0,41; 3,08)	-	wysoka
		PLC	62	10 (16)				
	ITT	OLP	136	28 (21)	1,81 (0,89; 3,80)	-		
		PLC	128	16 (13)				
	≥3 stopień	BRCAm	OLP	74	0 (0)	0,112 (0,002; 5,707)*	-	wysoka
		PLC	62	1 (2)				
ITT	OLP	136	0 (0)	0,127 (0,003; 6,419)*	-			
Zaparcia	1-4 stopień	BRCAm	OLP	74	14 (19)	1,83 (0,63; 5,76)	-	wysoka
		PLC	62	7 (11)				
	ITT	OLP	136	28 (21)	2,11 (1,01; 4,57)	11 (6; 120)		
		PLC	128	14 (11)				
	≥3 stopień	BRCAm	OLP	74	0 (0)	~3	-	wysoka
		PLC	62	0 (0)				
ITT	OLP	136	0 (0)	~3	-			

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

AEs	P	I	N ^I	n ² (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE	
		PLC	128	0 (0)				
Zmniejszenie apetytu	1-4 stopień	BRCAm	OLP	74	14 (19)	2,18 (0,72; 7,37)	-	wysoka
			PLC	62	6 (10)			
		ITT	OLP	136	28 (21)	1,69 (0,84; 3,49)		
		PLC	128	17 (13)				
	≥3 stopień	BRCAm	OLP	74	0 (0)	.3	-	
			PLC	62	0 (0)			
ITT		OLP	136	0 (0)	.3			
	PLC	128	0 (0)					
Dyspepsja	1-4 stopień	BRCAm	OLP	74	13 (18)	3,09 (0,88; 13,66)	-	wysoka
			PLC	62	4 (6)			
		ITT	OLP	136	24 (18)	2,28 (1,02; 5,39)		
		PLC	128	11 (9)				
	≥3 stopień	BRCAm	OLP	74	0 (0)	.3	-	
			PLC	62	0 (0)			
ITT		OLP	136	0 (0)	.3			
	PLC	128	0 (0)					
Kaszel	1-4 stopień	BRCAm	OLP	74	11 (15)	1,37 (0,45; 4,47)	-	wysoka
			PLC	62	7 (11)			
		ITT	OLP	136	24 (18)	1,9 (0,87; 4,26)		
		PLC	128	13 (10)				
	≥3 stopień	BRCAm	OLP	74	0 (0)	.3	-	
			PLC	62	0 (0)			
ITT		OLP	136	0 (0)	.3			
	PLC	128	0 (0)					
Ból w nadbrzuszu	1-4 stopień	BRCAm	OLP	74	14 (19)	3,38 (0,98; 14,83)	-	wysoka
			PLC	62	4 (6)			
		ITT	OLP	136	24 (18)	2,53 (1,10; 6,18)		
		PLC	128	10 (8)				
	≥3 stopień	BRCAm	OLP	74	0 (0)	.3	-	
			PLC	62	0 (0)			
ITT		OLP	136	0 (0)	0,127 (0,003; 6,419)*			
	PLC	128	1 (<1)					
Bóle stawów	1-4 stopień	BRCAm	OLP	74	11 (15)	0,91 (0,32; 2,59)	-	wysoka
			PLC	62	10 (16)			
		ITT	OLP	136	23 (17)	1,24 (0,60; 2,59)		
		PLC	128	18 (14)				
	≥3 stopień	BRCAm	OLP	74	1 (1)	6,28 (0,12; 321,54)*	-	
			PLC	62	0 (0)			
ITT		OLP	136	1 (<1)	6,97 (0,14; 351,74)*			
	PLC	128	0 (0)					
Bóle pleców	1-4 stopień	BRCAm	OLP	74	14 (19)	1,37 (0,50; 3,9)	-	wysoka
			PLC	62	9 (15)			

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

AEs	P	I	N ^I	n ² (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
	ITT	OLP	136	22 (16)	1,57 (0,73; 3,49)	-	
		PLC	128	14 (11)			
	BRCAm	OLP	74	2 (3)	6,37 (0,39; 104,02)*	-	
		PLC	62	0 (0)			
	ITT	OLP	136	3 (2)	7,07 (0,73; 68,64)*	-	
		PLC	128	0 (0)			
≥3 stopień						wysoka	
Zaburzenia smaku	BRCAm	OLP	74	14 (19)	3,38 (0,98; 14,83)	-	wysoka
		PLC	62	4 (6)			
	ITT	OLP	136	22 (16)	2,89 (1,18; 7,81)	11 (6; 42)	
		PLC	128	8 (6)			
	BRCAm	OLP	74	0 (0)	,3	-	
		PLC	62	0 (0)			
ITT	OLP	136	0 (0)	,3	-		
	PLC	128	0 (0)				
≥3 stopień						wysoka	
Zapalenie nosogardzieli	BRCAm	OLP	74	10 (14)	2,27 (0,61; 10,38)	-	wysoka
		PLC	62	4 (6)			
	ITT	OLP	136	20 (15)	1,40 (0,64; 3,16)	-	
		PLC	128	14 (11)			
	BRCAm	OLP	74	0 (0)	,3	-	
		PLC	62	0 (0)			
ITT	OLP	136	0 (0)	,3	-		
	PLC	128	0 (0)				
≥3 stopień						wysoka	
Astenia	BRCAm	OLP	74	12 (16)	1,31 (0,45; 3,97)	-	wysoka
		PLC	62	8 (13)			
	ITT	OLP	136	19 (14)	1,57 (0,69; 3,71)	-	
		PLC	128	12 (9)			
	BRCAm	OLP	74	1 (1)	6,28 (0,12; 321,54)*	-	
		PLC	62	0 (0)			
ITT	OLP	136	1 (<1)	6,97 (0,14; 351,74)*	-		
	PLC	128	0 (0)				
≥3 stopień						wysoka	
Zawroty głowy	BRCAm	OLP	74	11 (15)	3,43 (0,84; 19,94)	-	wysoka
		PLC	62	3 (5)			
	ITT	OLP	136	18 (13)	2,02 (0,82; 5,30)	-	
		PLC	128	9 (7)			
	BRCAm	OLP	74	0 (0)	,3	-	
		PLC	62	0 (0)			
ITT	OLP	136	0 (0)	,3	-		
	PLC	128	0 (0)				
≥3 stopień						wysoka	
Wzdęcia	BRCAm	OLP	74	9 (12)	1,29 (0,38; 4,69)	-	wysoka
		PLC	62	6 (10)			
	ITT	OLP	136	17 (13)	1,52 (0,64; 3,75)	-	
		PLC	128	11 (9)			
	BRCAm	OLP	74	0 (0)	,3	-	
		PLC	62	0 (0)			
ITT	OLP	136	0 (0)	,3	-		
	PLC	128	0 (0)				
≥3 stopień						wysoka	

Analiza efektywności klinicznej 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

AEs	P	I	N ¹	n ² (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE		
Neutropenia	ITT	PLC	62	0 (0)	.3	-			
		OLP	136	0 (0)					
		PLC	128	0 (0)					
	1-4 stopień	BRCAm	OLP	74	5 (7)	1,43 (0,26; 9,54)	-	wysoka	
			PLC	62	3 (5)				
		ITT	OLP	136	7 (5)	1,33 (0,35; 5,48)	-		
			PLC	128	5 (4)				
		≥3 stopień	BRCAm	OLP	74	3 (4)	2,58 (0,20; 137,49)		-
				PLC	62	1 (2)			
	ITT		OLP	136	5 (4)	4,85 (0,53; 231,03)	-		
			PLC	128	1 (<1)				

P-populacja, I-interwencja.¹W oparciu o dane pacjentek, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku. ²Punkt odcięcia 26 listopad 2012 (Ledermann 2014).³W przypadku braku zdarzeń w obu grupach odstępiono od wykonania obliczeń. *Obliczono metodą Peto.

W populacji pacjentek z mutacją w genach BRCA istotnie częściej w grupie chorych leczonych olaparybem rejestrowano nudności (stopień 1-4), wymioty (stopień 1-4), anemię (stopień 1-4) oraz zdarzenia niepożądane ogółem w stopniu nasilenia ≥3.

Wyniki analizy statystycznej dla subpopulacji pacjentek z BRCAm wskazują, że szansa wystąpienia nudności (stopień 1-4), wymiotów (stopień 1-4), anemii (stopień 1-4) oraz zdarzenia niepożądane ogółem w stopniu nasilenia ≥3 w grupie pacjentek leczonych olaparybem jest większa odpowiednio 5,67; 6,55; 6,79 i 2,82 razy od analogicznej szansy w grupie pacjentek leczonych placebo.

4. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

4.1. Cel i metodyka

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji jaką jest olaparyb, poprzez zidentyfikowanie zdarzeń niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich, występujących rzadko bądź ujawniających się w długim okresie obserwacji.

Autorzy niniejszego opracowania przeprowadzili obszerne przeszukiwanie dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Lynparza® (olaparyb) w leczeniu pacjentów z innym typem nowotworu niż zawarty w analizowanym wskazaniu, co najmniej II fazy. Wykluczono badania dotyczące oceny farmakokinetyki/farmakodynamiki olaparybu zarówno w populacji pacjentek z rakiem jajnika jak i w pozostałych populacjach chorych (z innym typem nowotworu).

Dodatkowo zgodnie z minimalnymi wymaganiami jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [2] przeszukano również strony internetowe następujących instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leku: European Medicines Agency [3], Food and Drug Administration [4] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [5].

Wybór i zakres zdarzeń niepożądanych uwzględniony w niniejszym opracowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT [1] przedstawiono m.in. w oparciu o informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Lynparza® [6].

4.2. Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) dla preparatu Lynparza® [6] dokonano zestawienia zdarzeń niepożądanych, które pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz w zależności od częstości ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Przedstawione zdarzenia niepożądane rejestrowano wśród pacjentek przyjmujących olaparyb w monoterapii, w ramach badań klinicznych. Uwzględniono jedynie dane z badań zakończonych, w których ekspozycja pacjentek na lek jest znana.

Tabela 16. Tabelaaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Lynparza® w oparciu o ChPL [6].

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania AEs we wszystkich stopniach nasilenia wg CTCAE				Częstość występowania AEs o stopniu nasilenia ≥ 3 wg CTCAE			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	+						+	
Zaburzenia ze strony układu nerwowego	Ból/zawroty głowy	+						+	
	Zaburzenia smaku	+				x	x	x	x
Zaburzenia	Nudności	+					+		

Analiza efektywności klinicznej 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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania AEs we wszystkich stopniach nasilenia wg CTCAE				Częstość występowania AEs o stopniu nasilenia ≥ 3 wg CTCAE			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
ze strony przewodu pokarmowego	Wymioty	+					+		
	Biegunka	+					+		
	Niestrawność	+							
	Ból w nadbrzuszu		+						+
	Zapalenie jamy ustnej		+						+
Zaburzenia ogólnoustrojowe i w miejscu podania	Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)	+					+		
Odchylenia od norm wyników badań	Niedokrwistość (zmniejszenie stężenia hemoglobiny we krwi) ^{1,2}	+				+			
	Neutropenia (zmniejszenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych) ^{1,2}	+					+		
	Limfopenia (zmniejszenie liczby limfocytów) ^{1,2}	+				+			
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ¹	+							+
	Zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych ^{1,3}	+							
	Małopłytkowość ^{1,2}		+					+	

¹Dotyczy częstości występowania danych odchylen od normy wyników badań, a nie zgłaszanych AEs. ²Wystąpiło zmniejszenie stopnia 2. lub wyższego. ³Zwiększenie od stanu wyjściowego do wartości powyżej górnej granicy normy. Wartości te wracały do normy po zaprzestaniu leczenia i nie miały konsekwencji dla stanu klinicznego.

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż stosowanie olaparybu w monoterapii wiązało się z bardzo częstym lub częstym występowaniem zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Zdarzenia te miały zasadniczo niewielkie nasilenie i miały przemijający charakter. Można im było zaradzić poprzez odstawienie leku, zmniejszenie dawki lub zastosowanie innych leków (w tym przeciwwymiotnych).

Wśród zdarzeń niepożądanych związanych z układem krwiotwórczym rejestrowano zarówno AEs o niewielkim nasileniu jak i w stopniu 3. lub wyższym.

4.3. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa

W wyniku przeszukiwania stron internetowych instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leku: European Medicines Agency [3], Food and Drug Administration [4] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [5] zidentyfikowano informacje:

- Na stronie FDA odnaleziono informacje dotyczące ryzyka związanego ze stosowaniem preparatu Lynparza® [7, 8], a także informacje, kiedy lek ten nie powinien być stosowany lub może być stosowany z zachowaniem szczególnej ostrożności [7]. Według odnalezionych danych najczęściej występującymi podczas terapii reakcjami niepożądanymi (występującymi z częstotliwością $\geq 20\%$ pacjentów stosujących OLP) są: anemia, nudności, przemęczenie (w tym astenia), wymioty, biegunka, zaburzenia smaku, niestrawność, bóle głowy, spadek apetytu, objawy grypopodobne, zapalenia nosogardzieli, kaszel, bóle stawów i mięśni szkieletowych, bóle pleców, wysypki i zapalenia skóry oraz dyskomfort lub bóle brzucha [7, 8]. Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmują rozwój mielodysplazji, ostrej białaczki szpikowej lub zapalenia płuc [8]. Wśród parametrów życiowych i laboratoryjnych, których zaburzenia występują u $\geq 25\%$ pacjentów leczonych OLP, wymieniono: wzrost stężenia kreatyniny, spadek stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby limfocytów, spadek całkowitej liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie liczby płytek krwi oraz wzrost średniej objętości erytrocytów. Dodatkowo FDA wskazuje na konieczność zachowania ostrożności podczas stosowania preparatu Lynparza® u osób z zaburzeniami wątroby lub nerek, a także o konieczności powiadamiania pacjentek o ryzyku związanym ze stosowaniem preparatu podczas ciąży. W przypadku matek karmiących, powinno się zaprzestać stosowania OLP lub kontynuować leczenie przerywając karmienie piersią.
- Na stronie EMA odnaleziono informacje dotyczące najczęściej rejestrowanych (występujących częściej niż u 1 na 10 osób) zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Lynparza® [9]. Wśród nich wymieniono: zmęczenie, nudności (mdłości), wymioty, biegunkę, dyspepsję, zmniejszenie apetytu, zawroty głowy, niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek), limfopenię i neutropenię (mała liczba pewnych rodzajów białych krwinek), zwiększenie wskaźnika średniej objętości krwinki czerwonej, zwiększenie stężenia kreatyniny (duże stężenie kreatyniny we krwi wskazuje na zaburzenia czynności nerek). W dodatkowym dokumencie odnalezionym na stronie EMA [10, 11] załączono informacje wskazujące, że istotnym zidentyfikowanym ryzykiem związanym ze stosowaniem OLP jest: anemia, trombocytopenia, neutropenia, podwyższone stężenie kreatyniny oraz nudności i wymioty. Z kolei do kategorii potencjalnego ryzyka związanego z terapią zaliczono: rozwój mielodysplazji lub ostrej białaczki szpikowej, powstanie innych pierwotnych zmian nowotworowych, zapalenie płuc, możliwość wykorzystania leku poza wskazaniami rejestracyjnymi, wpływ na rozwój i przeżycie zarodka [10]. Ponadto produkt leczniczy Lynparza® objęty jest dodatkowym monitoringiem. Procedura ta dotyczy każdego nowozarejestrowanego leku.

Na stronie URPL nie znaleziono żadnych nowych informacji dotyczących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Lynparza®.

Dodatkowo odnaleziono dokument dotyczący monitorowania bezpieczeństwa leku opracowany przez Francuską Agencję ds. Leków (ANSM) [25]. W analizowanym dokumencie przedstawiono profil zdarzeń niepożądanych rejestrowanych wśród pacjentów leczonych olaparybem w ramach czasowego dopuszczenia do obrotu na terenie Francji tj. w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Analizą objęto łącznie 51 pacjentów, z których 11 zgłosiło wystąpienie przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Łącznie raportowano 19 AEs, z czego ciężkie dotyczyły wystąpienia m.in. anemii, zespołu mielodysplastycznego, zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. Autorzy dokumentu wnioskuje, iż brak jest doniesień, które w istotny sposób wpływałyby na zmianę profilu bezpieczeństwa leku, a tym samym na stosunek ryzyka do korzyści.

Analiza efektywności klinicznej 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

4.4. Analiza bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lynparza® w oparciu o badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej

W wyniku wyszukiwania dodatkowo zidentyfikowano badania z zastosowaniem olaparybu, które nie spełniają kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu m.in. na nieadekwatną populację (inny rodzaj nowotworu lub brak remisji) lub nieadekwatną interwencję. Jednakże celem przedstawienia pełnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w szerszej populacji pacjentów zdecydowano o ich uwzględnieniu w niniejszym rozdziale.

Zdecydowano o uwzględnieniu badań opublikowanych w postaci pełnych tekstów, w których olaparyb stosowany był w monoterapii, w dawce 400 mg lub wyższej, dwa razy na dobę, u co najmniej 10 pacjentów z mutacją w genach BRCA.

4.4.1.1. Pacjentki z rakiem jajnika

Zdecydowano o uwzględnieniu w niniejszym podrozdziale 4 badań (Liu 2014, Oza 2015, Audeh 2010, Kaye 2012), w których olaparyb stosowany był tylko w populacji pacjentek z rakiem jajnika. Szczegółową charakterystykę badań oraz uwzględnionych pacjentek przedstawiono w tabeli poniżej.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) 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

Tabela 17. Charakterystyka badań włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa. (Liu 2014, Oza 2015, Audeh 2010, Kaye 2012).

Parametr	Liu 2014	Oza 2015	Audeh 2010	Kaye 2012
Podtyp wg AOTMiT	IIA	IIA	IIIB	IIA
Ocena w skali Jadad	3/5	3/5	-	3/5
Ocena w skali NOS	-	-	8/9	-
Liczba ośrodków	9 ośrodków na terenie USA	43 ośrodki w 12 krajach	12 ośrodków w Australii, Niemczech, Hiszpanii, Szwecji i Stanach Zjednoczonych	13 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Australii, Belgii, Niemczech, Izraelu, Polsce, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii
Typ badania	RCT II faza	RCT fazy II	badanie kohortowe, sekwencyjne	Randomizowane badania II fazy typu open-label
Randomizacja	Zastosowano, randomizacja według permutowanych bloków, stratyfikowana ze względu na mutację w genach BRCA oraz stosowanie w pierwszej linii terapii leków antyangiogennych. Zastosowano ukrycie kodu randomizacji (żadna ze stron badania nie znała schematu alokacji do grup terapeutycznych)	Zastosowano, randomizacja prosta z użyciem systemu głosowego, stratyfikowana ze względu na liczbę otrzymanych wcześniej terapii z użyciem platyny (1 lub >1) oraz czasu do progresji choroby po zastosowaniu terapii opartej na związkach platyny (>6 do ≤12 miesięcy lub >12 miesięcy)	Nie zastosowano, najpierw prowadzono rekrutację pacjentów do grupy otrzymującej wyższą dawkę leku, a potem do grupy z niższą dawką interwencji	Zastosowano, randomizacja blokowa z użyciem systemu głosowego, stratyfikowana ze względu na mutacje w genach BRCA1 i BRCA2 oraz ze względu na platynowrażliwość
Zaślepienie	Nie zastosowano, badanie typu open-label	Nie zastosowano, badanie typu open-label	Nie zastosowano, badanie typu open-label	Nie zastosowano, badanie typu open-label
Hipoteza badawcza	Nie sprzycało, celem badania było sprawdzenie czy olaparyb w skojarzeniu z cediranibem poprawia przeżycie bez progresji choroby w porównaniu z olaparybem w monoterapii	Nie sprzycało, celem badania było sprawdzenie skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu w połączeniu z chemioterapią, po którym nastąpiła faza leczenia podtrzymującego olaparybem w monoterapii, w porównaniu do zastosowania samej chemioterapii	Nie sprzycało, celem terapii było sprawdzenie skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu w zaawansowanego raka jajnika oraz porównanie skutków zastosowania u pacjentów dwóch różnych dawek	Nie sprzycało, celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania olaparybu oraz pegylowanej lizosomalnej dokscrubicyny

Parametr	Liu 2014	Oza 2015	Audeh 2010	Kaye 2012
		(1) olaparyb, kapsułki 200 mg dwa razy dziennie przez pierwsze 10 dni każdego 21-dniowego cyklu terapii+ paklitaksel (175 mg/m ² w dniu 1)+ karboplatyna (AUC 4 mg/ml/min dożylnie w dniu 1), a następnie olaparyb, kapsułki 400 mg dwa razy dziennie, podawane do czasu progresji choroby (leczenie podtrzymujące)	(1) olaparyb w monoterapii, 400 mg doustnie dwa razy dziennie (2) olaparyb w monoterapii, 100 mg doustnie dwa razy dziennie	(1) olaparyb w monoterapii, 200 mg doustnie dwa razy dziennie (2) olaparyb w monoterapii, 400 mg doustnie dwa razy dziennie (3) PLD 50 mg/m ² ; infuzje dożylnie co 28 dni
Interwencja	(1) olaparyb w monoterapii, kapsułki 400 mg doustnie dwa razy dziennie (2) cediranib 30 mg, doustnie raz dziennie + olaparyb 200 mg, doustnie dwa razy dziennie	(2) paklitaksel (175 mg/m ² w 1 dniu każdego 21-dniowego cyklu) + karboplatyna (AUC 6 mg/ml/min dożylnie w 1 dniu każdego cyklu)		
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie bez progresji choroby (PFS – progression-free survival); Obiektywna odpowiedź na leczenie (objective response); Przeżycie całkowite (OS – overall survival) Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Utrata z badania; Zgony. 	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie bez progresji choroby (PFS – progression-free survival); Całkowite przeżycie (OS); Procentowa zmiana rozmiaru guza; Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (zgodnie z zaleceniami RECIST) Odpowiedź związana ze stężeniem białka antygenowego będącego markerem nowotworowym: CA-125 (Cancer antigen 125) Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (według zaleceń RECIST oraz 	<ul style="list-style-type: none"> Liczba pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie (zgodnie z zaleceniami RECIST) Korzyść kliniczna (CB-clinical benefit) Czas trwania odpowiedzi na leczenie Najlepsza procentowa zmiana wielkości guza Przeżycie bez progresji (PFS- progression free survival) Zdarzenia niepożądane Parametry laboratoryjne 	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie bez progresji choroby (PFS – progression-free survival) Obiektywna odpowiedź na leczenie (Objective response rate - ORR) Czas trwania odpowiedzi na leczenie Stężenie białka antygenowego będącego markerem nowotworowym: CA-125 (Cancer antigen 125) Zdarzenia niepożądane Parametry laboratoryjne

Parametr	Liu 2014	Oza 2015	Audeh 2010	Kaye 2012
		<p>związaną ze stężeniem CA-125)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe analiz post-hoc: czas do kolejnej terapii lub śmierci (pierwszej oraz drugiej) • Zdarzenia niepożądane • Parametry laboratoryjne i życiowe 		
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci dorośli • Stan sprawności pomiędzy 0 a 1 według Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologów (Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG) • Oczekiwana długość przeżycia ≥ 6 miesięcy (life expectancy) • Nawracający słabo-zróżnicowany surowiczy lub endometrialny nabłonkowy rak jajnika lub jajowodu, lub pierwotny rak otrzewnej • Mutacje w genach BRCA • Choroba potwierdzona zgodnie z zgodnie z zaleceniami RECIST (wersja 1.1) • Płatynowrażliwość 	<ul style="list-style-type: none"> • Zdiagnozowany surowiczy rak jajnika • ≤ 3 wcześniejsze terapie z użyciem związków platyny oraz brak progresji przez ≥ 6 miesięcy po ostatniej terapii tego typu • ≥ 1 zmiana nadająca się do przeprowadzania kolejnych pomiarów 	<ul style="list-style-type: none"> • Zaawansowany rak jajnika z obecną mutacją w genie BRCA1 lub BRCA2 • Brak efektów po przynajmniej jednej wcześniejszej przyjętej chemioterapii • Brak innej możliwej do zastosowania terapii standardowej (w opinii sponsorów badania) 	<ul style="list-style-type: none"> • Zaawansowany rak jajnika z obecną mutacją w genie BRCA1 lub BRCA2 • Progresywna lub nawracająca choroba po zastosowaniu chemioterapii opartej na związkach platyny • Stan sprawności pomiędzy 0 a 2 według Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologów (Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG)
Kryteria włączenia				
	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP • Zaburzone funkcje szpiku • Chemioterapia lub radioterapia okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania 	<ul style="list-style-type: none"> • Systemowa chemioterapia lub radioterapia (poza paliatywną) w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania • Nadwrażliwość na leki potrzebne do wstępnego 	<ul style="list-style-type: none"> • Przerzuty do mózgu • Ostatnia terapia stosowana w okresie krótszym niż 28 dni przed rozpoczęciem badania • Poważne, niekontrolowane zaburzenia mogące wpływać na brak efektów terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie antracyklinami lub inhibitorami PARP • Obecność toksycznych efektów wcześniejszych terapii • Przerzuty do mózgu
Kryteria wykluczenia				

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) 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

Parametr	Liu 2014	Oza 2015	Audeh 2010	Kaye 2012
	<ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane będące wynikiem wcześniejszej stosowanych terapii 	leczenia paklitaksellem i karboplatyną		<ul style="list-style-type: none"> Ostatnia terapia stosowana w okresie krótszym niż 28 dni przed rozpoczęciem badania Powazne, niekontrolowane zaburzenia mogące wpływać na brak efektów terapii
Czas leczenia	Do momentu progresji choroby; rozpoczęcie badania: marzec 2010, analizę wyników przeprowadzono w marcu 2014 roku; przeprowadzono analizę ITT, a analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.	Rozpoczęcie badania: luty 2011; punkt odcięcia: 26 października 2011	Pacjentki otrzymały 28-dniowe cykle leczenia do momentu progresji choroby; rozpoczęcie badania: czerwiec 2007, punkt odcięcia: marzec 2009	Rozpoczęcie badania: lipiec 2007, punkt odcięcia: dla analizy PFS: wrzesień 2009, dla analizy OS: kwiecień 2010. Bezpieczeństwo było analizowane dla pierwszego punktu odcięcia.
Utrata pacjentów z badania	+	+	+	+
Inne identyfikatory badania	NCT01116648	NCT01081951	NCT00494442	NCT00628251
Źródła finansowania	Cancer Therapy Evaluation Program (National Cancer Institute); American Recovery and Reinvestment Act (ARRA) grant (the US National Institutes of Health)	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca
Publikacje	Liu 2014	Oza 2015; protokół badania z clinicaltrials.gov	Audeh 2010; protokół badania z clinicaltrials.gov	Kaye 2012
Komentarz	W analizie uwzględniono dane pacjentek leczonych olaparibem w monoterapii	W analizie uwzględniono dane jedynie dla fazy podtrzymującej (olaparib w monoterapii)	W analizie uwzględniono dane pacjentek leczonych olaparibem w monoterapii, w dawce 400 mg 2x dziennie	W analizie uwzględniono dane pacjentek leczonych olaparibem w monoterapii, w dawce 400 mg 2x dziennie

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

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę pacjentek objętych analizą.

Tabela 18. Charakterystyka pacjentek biorących udział w badaniach włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa (Liu 2014, Oza 2015, Audeh 2010, Kaye 2012).

Parametr	Liu 2014 (N=46)	Oza 2015 (N=81 ¹)	Audeh 2010 (N=33)	Kaye 2012 (N= 32)
Wiek, mediana (zakres)	58,1 (32,7-81,9)	59 (27-78)	54 (35-74)	53,8 (35-76)
Status genu BRCA, n(%)	BRCA1	b.d.	7 (9)	21 (64)
	BRCA2	b.d.	5 (6)	12 (36)
	BRCA1 i BRCA2	24 (52)	b.d.	b.d.
Stan sprawności według ECOG*, n (%)	0	34 (74)	58 (72)	21 (64)
	1	12 (26)	21 (26)	12 (36)
2	0**	2 (2)	0	0
Liczba wcześniejszych cykli chemioterapii, mediana (zakres)	b.d.#	b.d.^	3 (1-10)	b.d.**

b.d. brak danych; ¹Charakterystyka pacjentek rozpoczynających badanie od leczenia skojarzonego olaparybem z chemioterapią, a następnie w ramach leczenia podtrzymującego przyjmującego olaparyb w monoterapii.# brak informacji odnośnie ilości wcześniejszych cykli chemioterapii; w publikacji podano dane odnośnie odsetka osób, u których zastosowano terapię antyangiogenną: 40 (87%); ^ brak informacji odnośnie ilości wcześniejszych cykli chemioterapii; w publikacji podano dane odnośnie odsetka osób, u których zastosowano I chemioterapię opartą na związkach platyny: 58 (72%) oraz >1 cykl takiej chemioterapii: 23 (28%); *brak informacji odnośnie ilości wcześniejszych cykli chemioterapii; w publikacji podano dane odnośnie odsetka osób, które przeszły: 1 cykl terapii antynowotworowej: 1 (3,1%), 2 cykle: 6 (18,8%), 3 cykle: 15 (46,9%), 4 cykle: 8 (25) oraz ≥5 cykli: 2 (6,3%); **obliczone na podstawie danych z publikacji.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące najczęściej rejestrowanych w analizowanych badaniach zdarzeń niepożądanych.

W badaniach Liu 2014 oraz Audeh 2010 wszystkie przedstawione poniżej zdarzenia niepożądane (w podziale na rodzaj) określono jako związane z leczeniem. W badaniu Kaye 2012 zdecydowano o przedstawieniu zdarzeń niepożądanych rejestrowanych u ≥ 30% pts, natomiast w badaniu Oza 2015 u ≥ 15% pts (ogółem) oraz ≥3% pts (w przypadku stopnia nasilenia ≥3) w którejkolwiek z grup w jednej z faz badania.

Tabela 19. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania olaparybu w monoterapii, raportowane w analizowanych badaniach (Liu 2014, Oza 2015, Audeh 2010, Kaye 2012).

AEs	Audeh 2010 N=33 ¹	Kaye 2012 N=32 ¹	Liu 2014 N=46 ²	Oza 2015 N=66 ³
Przerwanie leczenia, n (%)	16 (49)*	26 (81)*	38 (83)*	14 (21)
Przerwanie leczenia z powodu AEs, n (%)	4 (12)	2(6)*	0 (0)	b.d.
Redukcja dawki z powodu AEs, n (%)	8 (24)	10*(31,3)	b.d.	b.d.
AEs ogółem, n (%)	33 ⁴ (100)	b.d.	b.d.	64 (97)
SAEs ogółem, n (%)	12 (29)	b.d.	b.d.	6 (9)
AEs hematologiczne				
Neutropenia, n (%)	ogółem	2 (6) ⁴		7 (11)
	1 stopień	0 (0)	b.d.	b.d.
	2 stopień	0 (0)		b.d.

Analiza efektywności klinicznej 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

AEs		Audeh 2010 N=33 ¹	Kaye 2012 N=32 ¹	Liu 2014 N=46 ²	Oza 2015 N=66 ³
Anemia, n (%)	3 stopień	3 (9)			3 (5) [^]
	4 stopień				
	ogółem	6 (18) ⁴	b.d.	b.d.	8 (12)
	1 stopień	5 (15)	6 (19)	6 (13)	b.d.
	2 stopień			2 (4)	
Trombocyto- penia, n (%)	3 stopień	1 (3)	4 (13)	0 (0)	5 (8) [^]
	4 stopień			0 (0)	
	ogółem	1 (3) ⁴			5 (8)
	1 stopień				b.d.
	2 stopień	b.d.	b.d.	b.d.	
Leukopenia, n (%)	3 stopień				0 (0) [^]
	4 stopień				
	ogółem	0 (0) ⁴			5 (8)
	1 stopień				b.d.
	2 stopień	b.d.	b.d.	b.d.	
Obniżenie liczby białych krwinek, n (%)	3 stopień				1 (2) [^]
	4 stopień				
	ogółem				1 (2)
	1 stopień			1 (2)	b.d.
	2 stopień	b.d.	b.d.	3 (7)	
Obniżenie liczby neutrofilii n (%)	3 stopień			0 (0)	0 (0) [^]
	4 stopień			0 (0)	
	ogółem				1 (2)
	1 stopień			1 (2)	b.d.
	2 stopień	b.d.	b.d.	4 (9)	
Obniżenie liczby płytek krwi n (%)	3 stopień			0 (0)	0 (0) [^]
	4 stopień			0 (0)	
	ogółem				1 (2)
	1 stopień			3 (7)	b.d.
	2 stopień	b.d.	b.d.	0 (0)	
AEs niehematologiczne					
Nudności, n (%)	3 stopień				0 (0) [^]
	4 stopień				
	ogółem	19 (58) ⁴	b.d.	b.d.	33 (50)
	1 stopień	14 (42)	23 (72)	22 (48)	b.d.
	2 stopień			12 (26)	
Wymioty, n (%)	3 stopień	2 (6)	2 (6)	0 (0)	1 (2) [^]
	4 stopień			0 (0)	
	ogółem	9 (27) ⁴	b.d.		19 (29)
	1 stopień	3 (9)	15 (47)		b.d.
	2 stopień			b.d.	
Wymioty, n (%)	3 stopień	1 (3)	1 (3)		0 (0) [^]
	4 stopień				

Analiza efektywności klinicznej 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

AEs		Audeh 2010 N=33 ¹	Kaye 2012 N=32 ¹	Liu 2014 N=46 ²	Oza 2015 N=66 ³
Biegunka, n (%)	ogółem	12 (36) ⁴	b.d.	b.d.	10 (15)
	1 stopień	5 (15)	12 (38)	1 (2)	b.d.
	2 stopień			0 (0)	
	3 stopień	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0) [^]
	4 stopień			0 (0)	
Ból brzucha, n (%)	ogółem	9 (27) ⁴	b.d.		9 (14)
	1 stopień	3 (9)	8 (25)		b.d.
	2 stopień			b.d.	
	3 stopień	0 (0)	0 (0)		0 (0) [^]
	4 stopień				
Ból w nadbrzuszu, n (%)	ogółem	3 (9) ⁴			8 (12)
	1 stopień				b.d.
	2 stopień	b.d.	b.d.	b.d.	
	3 stopień				4 (7) [^]
	4 stopień				
Zaparcia, n (%)	ogółem	4 (12) ⁴	b.d.		7 (11)
	1 stopień	1 (3)	5 (16)		b.d.
	2 stopień			b.d.	
	3 stopień	0 (0)	0 (0)		1 (2) [^]
	4 stopień				
Dyspepsja, n (%)	ogółem	4 (12) ⁴			5 (8)
	1 stopień	2 (6)			b.d.
	2 stopień		b.d.	b.d.	
	3 stopień	0 (0)			0 (0) [^]
	4 stopień				
Nieżyt żołądka, n (%)	ogółem	2 (6) ⁴			
	1 stopień	2 (6)			b.d.
	2 stopień		b.d.	b.d.	
	3 stopień	0 (0)			
	4 stopień				
Refluks żołądkowo- przełykowy, n (%)	ogółem	3 (9) ⁴			
	1 stopień	3 (9)			b.d.
	2 stopień		b.d.	b.d.	
	3 stopień	0 (0)			
	4 stopień				
Uczucie zmęczenia, n (%)	ogółem	17 (52) ⁴	b.d.	b.d.	13 (20)
	1 stopień	10 (30)	18 (56)	14 (30)	b.d.
	2 stopień			7 (15)	
	3 stopień	1 (3)	3 (9)	5 (11)	0 (0) [^]
	4 stopień			0 (0)	
Ból głowy, n (%)	ogółem	7 (21) ⁴			8 (12)
	1 stopień	2 (6)	b.d.	4 (9)	b.d.
	2 stopień			0 (0)	

Analiza efektywności klinicznej 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

AEs		Audeh 2010 N=33 ¹	Kaye 2012 N=32 ¹	Liu 2014 N=46 ²	Oza 2015 N=66 ³
	3 stopień	0 (0)		0 (0)	0 (0) [^]
	4 stopień			0 (0)	
Astenia, n (%)	ogółem	2 (6) ⁴	b.d.		
	1 stopień	2 (6)	11 (34)	b.d.	b.d.
	2 stopień				
	3 stopień	0 (0)	0 (0)		
	4 stopień				
Bóle stawów, n (%)	ogółem	1 (3) ⁴			5 (8)
	1 stopień				b.d.
	2 stopień	b.d.	b.d.	b.d.	
	3 stopień				0 (0) [^]
	4 stopień				
Zaburzenia smaku, n (%)	ogółem	1 (3) ⁴			5 (8)
	1 stopień				b.d.
	2 stopień	b.d.	b.d.	b.d.	
	3 stopień				0 (0) [^]
	4 stopień				
Bezsennaść, n (%)	ogółem	4 (12) ⁴			6 (9)
	1 stopień				b.d.
	2 stopień	b.d.	b.d.	b.d.	
	3 stopień				0 (0) [^]
	4 stopień				
Zapalenie jamy ustnej, n (%)	ogółem	2 (6) ⁴	0 (0)		4 (6)
	1 stopień		0 (0)		b.d.
	2 stopień	b.d. ⁴		b.d.	
	3 stopień		0 (0)		0 (0) [^]
	4 stopień				
Zawroty głowy, n (%)	ogółem	3 (9) ⁴			6 (9)
	1 stopień	2 (6)	b.d.	b.d.	b.d.
	2 stopień				
	3 stopień	0 (0)			2 (4) [^]
	4 stopień				
Kaszel, n (%)	ogółem	1 (3) ⁴			11 (17)
	1 stopień				b.d.
	2 stopień	b.d.	b.d.	b.d.	
	3 stopień				6 (11) [^]
	4 stopień				
Zapalenie nosogardzieli, n (%)	ogółem	2 (6) ⁴			11 (17)
	1 stopień				b.d.
	2 stopień	b.d.	b.d.	b.d.	
	3 stopień				3 (6) [^]
	4 stopień				
ogółem		5 (15) ⁴	b.d.	b.d.	b.d.

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

AEs		Audeh 2010 N=33 ¹	Kaye 2012 N=32 ¹	Liu 2014 N=46 ²	Oza 2015 N=66 ³
Wysypka, n (%)	1 stopień	3 (9)	3 (9)		
	2 stopień				
	3 stopień	0 (0)	0 (0)		
	4 stopień				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.¹Dotyczy pacjentek leczonych olaparybem w dawce 400 mg dwa razy dziennie.²Dotyczy pacjentek leczonych olaparybem w monoterapii.³Dotyczy fazy leczenia podtrzymującego, w której olaparyb stosowany był w ramach monoterapii. ⁴Dotyczy AEs innych niż ciężkie, rejestrowanych u $\geq 5\%$ pts – na podstawie clinicaltrials.gov. W badaniu określono jako ≥ 3 stopnia nasilenia.

Wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych zarejestrowanych w badaniu *Audeh 2010* wymieniono: neutropenię, anemię, niedrożność jelit, nudności, wymioty, niedrożność przewodu pokarmowego, perforację jelit, obrzęk obwodowy, kamicę żółciową, zapalenie płuc, złamanie kości ramiennej, odwodnienie, hipokaliemię, konwulsje, ostrą niewydolność nerek oraz zakrzepicę żył głębokich (na podstawie clinicaltrials.gov).

4.4.1.2. Populacja mieszana

Zdecydowano o uwzględnieniu w niniejszym podrozdziale 3 badań (*Gelmon 2011, Kaufman 2015, Tutt 2010*), w których olaparyb stosowany był w populacji mieszanej, m.in. z rakiem jajnika, piersi, trzustki, prostaty. Szczegółową charakterystykę badań oraz uwzględnionych pacjentów przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 20. Charakterystyka badań włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa dotyczących pacjentów z różnymi typami nowotworów (Gelmon 2011, Kaufman 2015, Turt 2010).

Parametr	Gelmon 2011	Kaufman 2015	Turt 2010
Podtyp wg AOTMiT	IVC	IVC	IIIB
Ocena w skali JadaD	-	-	-
Ocena w skali NOS	-	-	8/9
Liczba ośrodków	Wielośrodkowe: 6 ośrodków w Kanadzie	Wielośrodkowe: 13 ośrodków w Izraelu, Australii, Niemczech, Hiszpanii, Szwecji i Stanach Zjednoczonych	Wielośrodkowe: 16 ośrodków w Australii, Niemczech, Hiszpanii, Szwecji, Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii
Typ badania	faza II, typu open-label, bez grupy kontrolnej	faza II, typu open-label, bez grupy kontrolnej	badanie kohortowe, sekwencyjne
Randomizacja	NIE	NIE	NIE
Zaslepienie	NIE	NIE	NIE
Hipoteza badawcza	-	-	-
Interwencja	Olaparyb w monoterapii, kapsułki 400 mg doustnie dwa razy dziennie	Olaparyb w monoterapii, kapsułki 400 mg doustnie dwa razy dziennie	(1) olaparyb w monoterapii, kapsułki 400 mg doustnie dwa razy dziennie; (2) olaparyb w monoterapii, kapsułki 100 mg doustnie dwa razy dziennie
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Obiektywna odpowiedź na leczenie (Objective response rate - ORR) [-rządowy punkt końcowy] • Kontrola objawów choroby (DCR - disease control rate) • Czas trwania odpowiedzi (Duration of response) • Najlepsza zmiana procentowa wielkości guza (Best percentage change from baseline in tumour size) • Stężenie białka antygenowego będącego markerem 	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź guza na leczenie (Tumor response rate) [-rządowy punkt końcowy], z potwierdzeniem odpowiedzi po co najmniej 28 dniach • Obiektywna odpowiedź na leczenie (Objective response rate) • Przeżycie bez progresji choroby (PFS - progression-free survival) • Czas trwania odpowiedzi na leczenie • Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia (jako zdarzenia niepożądane oraz zmiany w parametrach laboratoryjnych) 	<ul style="list-style-type: none"> • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) [-rządowy punkt końcowy], z potwierdzeniem odpowiedzi po co najmniej 28 dniach • Całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie • Brak progresji choroby przez co najmniej 23 tygodnie • Przeżycie bez progresji choroby (PFS - progression-free survival) • Czas trwania odpowiedzi na leczenie • Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia (jako zdarzenia niepożądane oraz zmiany w parametrach laboratoryjnych)

Parametr	Gelmon 2011	Kaufman 2015	Tutt 2010
	<p>nowotworowym: CA 125 (Cancer antigen 125)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie bez progresji choroby (PFS – <i>progression-free survival</i>) • • Histologicznie potwierdzony słabo-zróżnicowany surowiczy i/lub niezróżnicowany rak jajnika, jajowodu lub otrzewnej • Potrafficie negatywny rak piersi (estrogeno-, progesterono- i HER2-ujemny) • BRCA-pozytywny rak piersi lub jajnika, który nie jest słabo-zróżnicowanym surowiczym lub niezróżnicowanym rakiem jajnika • Status czynnościowy ≤ 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Dorosli z potwierdzoną germinalną mutacją w genie BRCA1 lub BRCA2 podejrzewaną lub uznaną za szkodliwą oraz pacjenci, u których zdiagnozowano guz lity • ≥ 1 stwierdzona zmiana zgodnie z zaleceniami RECIST (wersja 1.1) • Stan sprawności pomiędzy 0 a 2 według Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologów (Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG) • Przewidywana długość życia ≥ 16 tygodni (<i>life expectancy</i>) • Platynowrażliwy nabłonkowy rak jajnika, pierwotny rak otrzewnej lub rak jajowodu • Rak piersi z progresją pomimo ≥ 3 wcześniejszych chemioterapii • Rak trzustki ze stwierdzoną progresją podczas terapii gemcytabiną • Pacjenci z rakiem prostaty opornym na terapię hormonalną, wzrost stężenia antygenu gruczołu krokowego (<i>prostate-specific antigen; PSA</i>) powyżej dopuszczalnej wartości podczas ≥ 2 kolejnych pomiarów, ze stwierdzoną progresją pomimo ≥ 1 terapii systemowej oraz pacjenci, u których nie stosowano terapii antyandrogenowej w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania • Inne typy nowotworów ze stwierdzoną progresją choroby pomimo zastosowania ≥ 1 terapii w fazie choroby z przerzutami • Wcześniejsze stosowanie inhibitorów PARP • Złośliwy rak szyjki macicy, trzonu macicy w fazie I lub raka skóry (z wykluczeniem 	<ul style="list-style-type: none"> • Dorosłe kobiety z lokalnym zaawansowanym rakiem piersi lub przerzutującym rakiem piersi i ≥ 1 stwierdzona zmiana zgodnie z zaleceniami RECIST (wersja 1.1) • Obecność germinalnych mutacji w genach BRCA1 lub BRCA2 uznanych za szkodliwe • Stan sprawności pomiędzy 0 a 2 według Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologów (Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG) • Przyjęcie co najmniej jednej chemioterapii • Przewidywana długość życia ≥ 16 tygodni (<i>life expectancy</i>) • Zastosowanie przynajmniej jednej terapii hormonalnej u pacjentek, których komórki guza wykazują ekspresję receptorów hormonalnych
Kryteria włączenia		<ul style="list-style-type: none"> • Rak trzustki ze stwierdzoną progresją podczas terapii gemcytabiną • Pacjenci z rakiem prostaty opornym na terapię hormonalną, wzrost stężenia antygenu gruczołu krokowego (<i>prostate-specific antigen; PSA</i>) powyżej dopuszczalnej wartości podczas ≥ 2 kolejnych pomiarów, ze stwierdzoną progresją pomimo ≥ 1 terapii systemowej oraz pacjenci, u których nie stosowano terapii antyandrogenowej w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania • Inne typy nowotworów ze stwierdzoną progresją choroby pomimo zastosowania ≥ 1 terapii w fazie choroby z przerzutami • Wcześniejsze stosowanie inhibitorów PARP • Złośliwy rak szyjki macicy, trzonu macicy w fazie I lub raka skóry (z wykluczeniem 	
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Jakakolwiek chemioterapia, radioterapia (z wyjątkiem paliatywnej), terapia hormonalna lub 	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie terapii antynowotworowej w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia • Progresywne lub objawowe przerzuty do mózgu lub centralnego układu nerwowego 	

Parametr	Gelmon 2011	Kaufman 2015	Tutt 2010
	<p>immunoterapia w ciągu czterech tygodni przed włączeniem do badania</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poważne operacje w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania • Obecność negatywnych skutków wcześniej przeprowadzanych operacji (<i>must have recovered from effects of any major surgery</i>) 	<p>czerniaka), aktywny lub leczony w trakcie 5 lat poprzedzających badanie;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia systemowa lub radioterapia w ciągu 2 tygodni badania • Stosowanie silnych inhibitorów CYP4503A4 (CYP3A4) • Uporczywa toksyczność związana ze stosowaną terapią • Poważna operacja < 2 tygodni przed rozpoczęciem badania • Objawowe niekontrolowane przerzuty do mózgu • Inne choroby mogące osłabiać odpowiedź na leczenie 	<ul style="list-style-type: none"> • Inna choroba o charakterze złośliwym, aktywna lub leczona w ciągu ostatnich 5 lat • Toksyczność wywołana wcześniejszą terapią ≥ 2 stopnia w skali oceny toksyczności CTCAE
Rodzaje analizowanych typów nowotworów	Rak jajnika i piersi	Rak jajnika, piersi, trzustki, prostaty oraz inne, do których zaliczono: nowotwór dróg żółciowych, nowotwór pęcherza, odbytnicy, płuc, przełyku oraz macicy	Rak piersi
Czas leczenia	Rak jajnika: mediana(zakres): 157 dni (11-595); Rak piersi: mediana(zakres): 56 dni (20-288) (Leczenie prowadzone do momentu progresji choroby lub pojawienia się innych przyczyn przerwania leczenia (jeden cykl leczenia trwał 4 tygodnie)	Mediana dla wszystkich typów nowotworów analizowanych w badaniu: 166,5 dni (112,5 dni w przypadku raka piersi oraz 223,5 dni w przypadku raka prostaty)	168 dni (jeden cykl leczenia wynosił 28 dni)
Utrata pacjentów z badania	+	+	+
Inne identyfikatory badania	NCT00679783	NCT01078662	NCT00494234
Źródła finansowania	AstraZeneca, British Columbia Cancer Agency	-	-

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) 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

Parametr	Gelmon 2011	Kaufman 2015	Tutt 2010
Publikacje	Gelmon 2011, protokół badania z clinicaltrials.gov	Kaufman 2015 protokół badania z clinicaltrials.gov	Tutt 2010, protokół badania z clinicaltrials.gov
Komentarz	-	-	W analizie uwzględniono dane dot. bezpieczeństwa stosowania olaparybu w dawce 400 mg 2x na dobę

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowa charakterystykę pacjentów włączonych do analizowanych badań.

Tabela 21. Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniach włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa (Gelmon 2011, Kaufman 2015, Tutt 2010).

Parametr	Gelmon 2011				Tutt 2010 (n=27)	Kaufman 2015			
	Rak jajnika		Rak piersi			Rak trzustki (n=23)	Rak prostaty (n=8)	Inne (n=12)	
	BRCA (n=17)	Non-BRCA (n=47)	BRCA (n=17)	Non-BRCA (n=47)					
Wiek, mediana (zakres)	52 (41-78)	59 (39-84)	46 (24-80)	48 (42-61)	44 (32-72)	58 (43-73)	71 (51-77)	56 (36-74)	
Status genu BRCA, n(%)	11 (65)	0 (0)	4 (40)	0 (0)	18 (67)	5 (21,7)	1 (12,5)	7 (58,3)	
BRCA1	5 (29)	0 (0)	6 (60)	0 (0)	9 (33)	44 (22,8)	25 (40,3)	7 (87,5)	
BRCA2	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	
BRCA1 i BRCA2	5 (29)	21 (45)	7 (70)	9 (56)	12 (44)	113 (58,5)	32 (51,6)	1 (12,5)	
Stan sprawność i według	11 (65)	22 (47)	2 (20)	7 (44)	13 (48)	69 (35,8)	27 (43,5)	4 (50)	
ECOG*, n (%)	1 (6)	3 (6)	1 (10)	0 (0)	2 (7)	10 (5,2)	3 (4,8)	3 (37,5)	
Ilość wcześniejszych cykli chemioterapii, mediana (zakres)	3 (1-10)	3 (1-8)	3 (2-7)	3 (1-6)	3 (1-5)	-	-	-	

Analiza efektywności klinicznej 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 tabeli poniżej przedstawiono zestawienie zidentyfikowanych zdarzeń niepożądanych. Autorzy badania *Tutt 2010* przedstawili dane dotyczące zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w podziale na stopnie nasilenia. Dane dostępne w protokołach badań z clinicaltrials.gov pozwoliły na uzupełnienie informacji odnośnie AEs poszczególnego typu ogółem.

Analiza efektywności klinicznej 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

Tabela 22. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania olaparabu w monoterapii, raportowane w analizowanych badaniach (Gelmon 2011, Kaufman 2015, Tutt 2010).

AEs	Gelmon 2011			Kaufman 2015				
	Rak jajnika n=64	Rak piersi n= 26	Tutt 2010 n= 27	Rak jajnika n=193	Rak piersi n=62	Rak trzustki n=23	Rak prostaty n=8	Inne n=12
AEs ogółem, n (%)	64 (100)	25 (96)	26 (96)	90 (30) ³				
SAEs ogółem, n (%)	10*(16)*	4*(15)*	9 (33)	58* (30,1)	16* (25,8)	7* (30,4)	4* (50,0)	b.d.
AEs hematologiczne								
ogółem	2*(3)*	4*(15)*	5 (19) ²	62 (32,1)	16 (25,8)	9 (39,1)	5 (62,5)	6 (50)
1 stopień		b.d.	1 (4)			b.d.		
2 stopień								
3 stopień	1 (2)	2 (8)	3 (11)	36 (18,7)	9 (14,5)	4 (17,4)	1 (12,5)	2 (16,7)
4 stopień								
AEs niehematologiczne								
ogółem	42 (66)	16 (62)	14 (52) ²	119 (61,7)	33 (53,2)	11 (47,8)	3 (37,5)	10 (83,3)
1 stopień								
2 stopień	41 (64)	15 (58)	11 (41)	b.d.				
3 stopień	1 (2)	1 (4)	4 (15)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4 stopień								

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) 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

AEs	Gelman 2011			Kaufman 2015				
	Rak jajnika n=64	Rak piersi n= 26	Tutt 2010 n= 27	Rak jajnika n= 93	Rak piersi n=62	Rak trzustki n=23	Rak prostaty n=8	Inne n=12
Wymioty n (%)								
ogółem	25 (39)	9 (35)	10 (37) ²	75 (38,9)	21 (33,9)	9 (39,1)	0 (0)	6 (50)
1 stopień						b.d.		
2 stopień	25 (39)	8 (31)	3 (11)					
3 stopień	0 (0)	1 (4)	3 (11)	5 (2,6)	1 (1,6)	1 (4,3)	0 (0)	0 (0)
4 stopień								
Biegunka, n (%)								
ogółem	15 (23)	0 (0)	8 (30) ²	56 (29)	11 (17,7)	7 (30,4)	3 (37,5)	4 (33,3)
1 stopień						b.d.		
2 stopień	12 (19)	0 (0)	3 (11)					
3 stopień	3 (5)	0 (0)	0 (0)	3 (1,6)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4 stopień								
Ból brzucha, n (%)								
ogółem	13 (20)	0 (0)	5 (19) ²	58 (30,1)	5 (8,1)	7 (30,4)	0 (0)	7 (58,3)
1 stopień						b.d.		
2 stopień	11 (17)	0 (0)	2 (7)					
3 stopień	2 (3)	0 (0)	0 (0)	14 (7,3)	1 (1,6)	1 (4,3)	0 (0)	1 (8,3)
4 stopień								

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) 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

AEs	Gelman 2011			Kaufman 2015				
	Rak jajnika n=64	Rak piersi n= 26	Tutt 2010 n= 27	Rak jajnika n= 93	Rak piersi n=62	Rak trzustki n=23	Rak prostaty n=8	Inne n=12
Wzdęcia, n (%)								
ogółem	16 (25)	1 (4)	2 (7) ²	23 (7,7) ³				
1 stopień								
2 stopień	16 (25)	0 (0)	2 (7)	b.d.				
3 stopień								
4 stopień	0 (0)	0 (0)	0 (0)	b.d.				
ogółem	11*(17)*	4*(15)*	6 (22) ²	42 (14,1) ³				
Zaparcia n (%)								
1 stopień		b.d.	2 (7)	b.d.				
2 stopień								
3 stopień		b.d.	0 (0)	b.d.				
4 stopień								
ogółem	10*(16)*		5 (19) ²	38 (19,7)	9 (14,5)	2 (8,7)	0 (0)	3 (25)
Dyspepsja, n (%)								
1 stopień		b.d.	2 (7)	b.d.				
2 stopień								
3 stopień		b.d.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4 stopień								

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

AEs	Gelmon 2011				Kaufman 2015			
	Rak jajnika n=64	Rak piersi n= 26	Tutt 2010 n= 27	Rak jajnika n= 93	Rak piersi n=62	Rak trzustki n=23	Rak prostaty n=8	Inne n=12
Obniżenie/ utrata apetytu, n (%)								
ogółem	23 (36)	7 (27)	b.d.	36 (18,7)	17 (27,4)	4 (17,4)	2 (25)	3 (25)
1 stopień			b.d.			b.d.		
2 stopień	22 (34)	7 (27)	b.d.					
3 stopień	1 (2)	0 (0)	b.d.	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4 stopień								
Zaburzenia smaku, n (%)								
ogółem	15 (23)	0 (0)	b.d.	39 (20,2)	4 (6,5)	1 (4,3)	0 (0)	3 (25)
1 stopień			b.d.			b.d.		
2 stopień	15 (23)	0 (0)	b.d.					
3 stopień	0 (0)	0 (0)	b.d.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
4 stopień								
Anoreksja, n (%)								
ogółem		b.d.	3 (11) ²			b.d.		
1 stopień								
2 stopień		b.d.	3 (11)			b.d.		
3 stopień		b.d.	0 (0)			b.d.		
4 stopień								

Analiza efektywności klinicznej 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

AEs	Gelmon 2011				Kaufman 2015			
	Rak jajnika n=64	Rak piersi n= 26	Tutt 2010 n= 27	Rak jajnika n= 93	Rak piersi n=62	Rak trzustki n=23	Rak prostaty n=8	Inne n=12
Choroba refluksowa przełyku n (%)								
ogółem	1 (2)*	0 (0)	2*(7)*	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
1 stopień								
2 stopień		b.d.	2 (7)					
3 stopień								
4 stopień		b.d.	0 (0)					
Uczucie zmęczenia, n (%)								
ogółem	45 (70)	13 (50)	19 (70) ²	116 (60,1)	30 (48,4)	17 (73,9)	1 (12,5)	12 (100)
1 stopień								
2 stopień	38 (59)	13 (50)	11 (41)			b.d.		
3 stopień								
4 stopień	7 (11)	0 (0)	4 (15)	12 (6,2)	3 (4,8)	3 (13)	0 (0)	1 (8,3)
Ból głowy, n (%)								
ogółem	12*(19)*	5*(19)*	10 (37) ²	32 (16,6)	14 (22,6)	1 (4,3)	0 (0)	1 (8,3)
1 stopień								
2 stopień		b.d.	2 (7)					
3 stopień								
4 stopień		b.d.	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparib) 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

AEs	Gelmon 2011			Kaufman 2015				
	Rak jajnika n=64	Rak piersi n= 26	Tutt 2010 n= 27	Rak jajnika n= 93	Rak piersi n=62	Rak trzustki n=23	Rak prostaty n=8	Inne n=12
Zawroty głowy, n (%)								
ogółem	14 (22)	0 (0)	b.d.			34 (11,4) ³		
1 stopień	14 (22)	0 (0)	b.d.			b.d.		
2 stopień								
3 stopień	0 (0)	0 (0)	b.d.			b.d.		
4 stopień								
Duszność, n (%)								
ogółem	0 (0)	6 (23)	1 (4) ²			36 (12,1) ³		
1 stopień	0 (0)	3 (12)	b.d.			b.d.		
2 stopień								
3 stopień	0 (0)	3 (12)	b.d.			b.d.		
4 stopień								

*Obliczono na podstawie dostępnych danych. ²Z powodu zdarzeń niepożądanych. ³AEs poszczególnego typu ogółem (w tym związane z leczeniem)-na podstawie protokołu z clinicaltrials.gov. ⁴Wynik ogółem, dla całej populacji pacjentów, na podstawie clinicaltrials.gov. ⁵Pacjenci leczenia olaparibem w ramach terapii podtrzymującej.

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

4.4.1.3. *Lheureux 2015*

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono przegląd doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lynparza® w monoterapii w populacji pacjentek z rakiem jajnika, w oparciu o badania II i III fazy oraz dostępne dane postmarketingowe (*Lheureux 2015 [24]*).

W powyższym dokumencie analizowano dane pochodzące z badań, które zostały uwzględnione w niniejszym dokumencie bądź w analizie głównej bądź w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa.

Biorąc pod uwagę powyższe zdecydowano o uwzględnieniu danych dotyczących zdarzeń niepożądanych występujących rzadko, niemniej jednak istotnych w ocenie ryzyka związanego ze stosowaniem olaparybu.

W oparciu o dostępne dane z badań klinicznych częstość występowania zespołu mielodysplastycznego (MDS)/ostrej białaczki szpikowej (AML) oszacowano na ok. 0,7% (21 pts/2866 pts). Spośród 21 chorych, u których wystąpiło analizowane schorzenie, 17 to pacjentki z rakiem jajnika.

Należy jednak zauważyć, iż pacjenci wymienieni powyżej już wyjściowo znajdowali się w grupie ryzyka wystąpienia analizowanego schorzenia: wszyscy przyjmowali wcześniej chemioterapię, 7 dodatkowo poddanych było radioterapii, u 8 wcześniej wystąpił inny nowotwór a u 2 dysplazja szpiku kostnego.

Dodatkowo, analizie poddano częstość raportowania innego typu nowotworu, który rozwinął się jako nowotwór pierwotny w trakcie trwania terapii. Zgodnie z zamieszczoną informacją do maja 2014 roku wśród 2618 leczonych pacjentów stwierdzono wystąpienie 22 przypadków (u 20 pacjentów) nowotworu pierwotnego, innego niż AML, w tym: raka skóry (11 przypadków), raka piersi (4 przypadki), (rak płuc (2 przypadki) oraz raka żołądka, szpiczaka komórek plazmatycznych, chłoniaka limfoblastycznego z prekursorowych komórek T (po 1 przypadku). Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia olaparybem do wystąpienia powyższych zdarzeń wyniosła 414 dni (zakres: 16 – 1085).

Autorzy przeglądu zwracają uwagę również na ryzyko wystąpienia zapalenia płuc w trakcie terapii olaparybem. Jest to zdarzenie bardzo rzadkie, niemniej jednak jego wystąpienie jest potencjalnie wskazaniem do przerwania leczenia.

Olaparyb stosowany w dawce 400 mg dwa razy dziennie w populacji pacjentek z rakiem jajnika charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Niemniej jednak, mimo niewielkiego ryzyka powikłań hematologicznych uzasadniony jest długoterminowy monitoring leczonych pacjentek w celu wykrycia ewentualnych zdarzeń jak AML czy zespół mielodysplastyczny.

5. ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano badanie obserwacyjne z eksperymentalną grupą kontrolną: *Hirst 2014* (typ III E) [1], w którym oceniano efektywność praktyczną OLP u pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym (z ang. *platinum sensitive recurrent*; PSR) rakiem jajnika, będących nosicielami mutacji w genach z rodziny BRCA. Poniżej przedstawiono charakterystykę pacjentów włączonych do badania oraz informacje związane z punktem końcowym oceniającym skuteczność interwencji.

5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Hirst 2014* przedstawiono poniżej.

Tabela 23. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania (*Hirst 2014*)

<i>Hirst 2014</i> (III E)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z rakiem jajnika typu PSR i mutacją w genach BRCA (PSR zdefiniowane jako okres >6 miesięcy pomiędzy zakończeniem jednego cyklu terapii pochodnymi platyny a udokumentowaną odpowiedzią na kolejny cykl chemioterapii pochodnymi platyny)

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Hirst 2014* zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono 74 pacjentów leczonych olaparybem oraz 41 pacjentów stanowiących grupę kontrolną, będących subpopulacją szerszej grupy pacjentów biorących udział w badaniu AOCS przeprowadzonym w latach 2002-2006. Charakterystyka pacjentów włączonych do grupy kontrolnej była zgodna z charakterystyką pacjentów leczonych olaparybem pod względem wieku, rasy, zróżnicowania nowotworu, fazy choroby oraz platynowrażliwości.

5.3. Skuteczność

5.3.1. Przeżycie całkowite

W badaniu *Hirst 2014* punktem końcowym w przypadku oceny skuteczności było całkowite przeżycie (OS). Wyniki analizy OS w subpopulacji AOCS oraz w grupie pacjentów leczonych olaparybem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Skuteczność: przeżycie całkowite; OLP vs BRCAm PSR AOCS (*Hirst 2014*)

Populacja	Interwencja	N	Mediana [mies.]
Pacjenci z rakiem jajnika typu PSR	BRCAm PSR AOCS	41	21,9
	OLP	74	34,9

Z powyższych danych wynika, że dla subpopulacji pacjentów nie leczonych olaparybem uzyskano mniejszą medianę przeżycia całkowitego niż w przypadku pacjentów leczonych OLP. Charakterystyka wyjściowa pacjentów była jednakowa pomiędzy dwoma grupami włączonymi do niniejszego porównania – chorzy nie różnili się między sobą pod względem zróżnicowania nowotworu, fazy choroby, platynowrażliwości czy też wieku oraz rasy, a więc czynniki te nie miały wpływu na zaburzenie wiarygodności wyników.

6. WNIOSKI

6.1. Wnioski z analizy klinicznej

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie typu RCT, spełniające kryteria włączenia do analizy – *STUDY 19*. W badaniu analizowano wpływ leczenia olaparybem na parametry oceny skuteczności i bezpieczeństwa zarówno w populacji pacjentek ogółem (bez różnicowania ze względu na status genów *BRCA*) jak i w subpopulacji pacjentek z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*.

Na podkreślenie zasługuje fakt, iż wyniki uzyskane w analizowanym badaniu stanowiły podstawę do zarejestrowania produktu leczniczego Lynparza® w populacji pacjentek z mutacją w genach *BRCA* na terytorium Unii Europejskiej.

Wyniki badania *STUDY 19* demonstrują, iż zastosowanie olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego w populacji pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej wiąże się w uzyskaniem istotnej korzyści klinicznej w postaci m.in. wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby. Należy przy tym zaznaczyć, iż większą korzyść kliniczną związaną ze stosowaniem olaparybu wykazano w populacji pacjentek z mutacją w genach *BRCA* w porównaniu do populacji ogółem (na podstawie analizy retrospektywnej).

Wynik względem PFS w populacji z BRCAm

Analiza statystyczna przeprowadzona przez autorów badania wykazała znamiennej statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika w grupie pacjentek leczonych olaparybem, co przełożyło się na wydłużenie mediany czasu do progresji.

Wynik względem OS w populacji z BRCAm

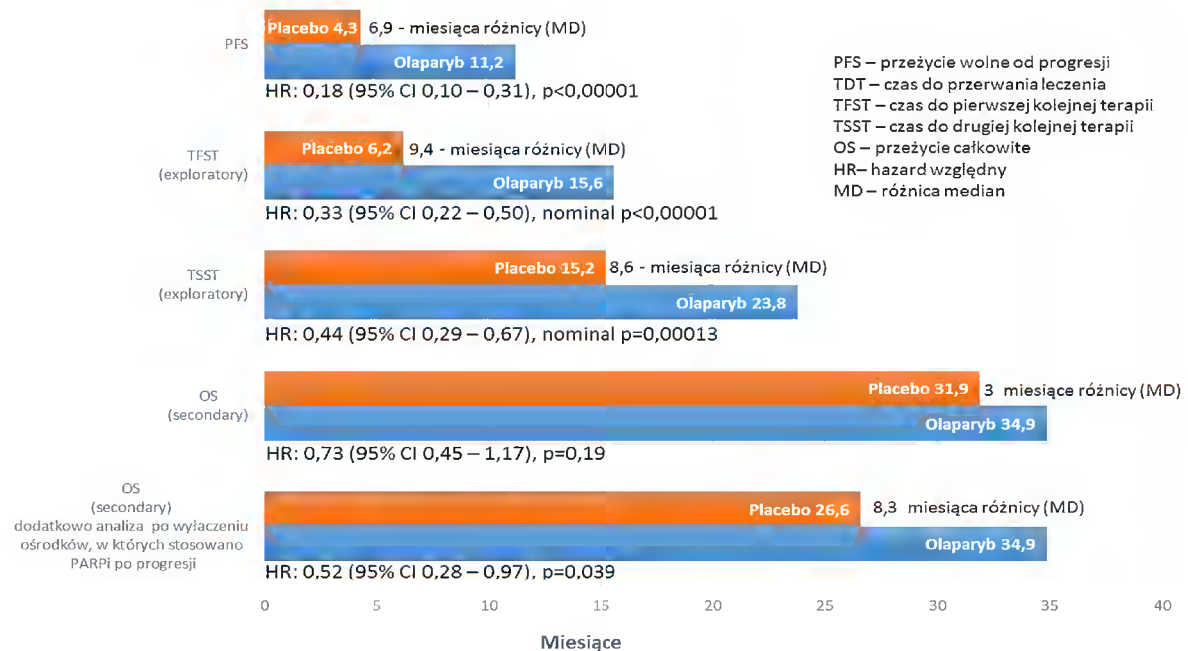
Analiza przeżycia całkowitego przeprowadzona w oparciu o dane pochodzące ze wszystkich ośrodków (o umiarkowanej dojrzałości) biorących udział w badaniu nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie redukcji ryzyka zgonu oraz wydłużenia mediany czasu przeżycia całkowitego.

Należy jednak podkreślić, że jakkolwiek protokół badania *STUDY 19* nie zezwalał na przechodzenia pacjentek z grupy placebo do grupy leczonej PARPi po progresji choroby, to ok. 23% pacjentek z grupy przyjmującej placebo otrzymało PARPi po wystąpieniu progresji choroby (efekt cross-over). Efekt ten mógł spowodować niedoszacowanie wpływu OLP na przeżycie względem PLC. W związku tym przeprowadzono dodatkową analizę danych z badania *Study 19* z wyłączeniem ośrodków w których zastosowano PARPi po progresji, w wyniku której potwierdzono hipotezę o zaciemniającym wpływie efektu cross-over na analizę przeżycia całkowitego.

Wynik względem TFST oraz TFST w populacji z BRCAm

Analiza wyników badania *STUDY 19* wykazała, iż stosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym pozwala na istotne odsunięcie w czasie pierwszej i drugiej kolejnej chemioterapii w pacjentek z mutacją w genach *BRCA*.

Analiza efektywności klinicznej 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



Analiza wpływu leczenia podtrzymującego olaparybem na przeżycie bez progresji choroby oraz czas do pierwszej oraz drugiej kolejnej terapii wykazała, iż wyższą korzyść kliniczną z leczenia olaparybem czerpią pacjentki, u których stwierdzono mutację w genach BRCA. Fakt ten znajduje odzwierciedlenie w treści kryteriów włączenia proponowanego programu lekowego. W celu potwierdzenia wpływu leczenia na wydłużenie przeżycia całkowitego niezbędne są dalsze analizy w oparciu o dane o wyższym stopniu dojrzałości.

Analiza statystyczna dla populacji docelowej wykazała różnice istotne statystycznie na niekorzyść olaparybu jedynie w częstości występowania nudności (stopień 1-4), wymiotów (stopień 1-4), anemii (stopień 1-4) oraz zdarzeń niepożądane ogółem w stopniu nasilenia ≥ 3 . W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania.

Dodatkowa analiza profilu bezpieczeństwa stosowania olaparybu pozwala na potwierdzenie charakteru zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w trakcie przyjmowania produktu leczniczego Lynparza® w ramach badania STUDY 19.

Biorąc pod uwagę fakt, że docelowa populacja obejmuje chore, u których rzeczywistą alternatywą wobec leczenia podtrzymującego jest brak aktywnego leczenia (obserwacja), istotne jest, aby zdarzenia niepożądane proponowanej terapii nie pogarszały jakości życia pacjentek, nie oczekuje się natomiast dodatkowej poprawy jakości życia na etapie leczenia podtrzymującego.

W świetle powyższych oczekiwań należy podkreślić, iż w ocenie efektów zdrowotnych ukierunkowanych na pacjenta (PROs) obejmujących subiektywną ocenę jakości życia oraz ocenę objawów choroby nie stwierdzono negatywnego wpływu leczenia podtrzymującego olaparybem w porównaniu z placebo na oceniane parametry zarówno w populacji ogółem jak i w subpopulacji pacjentek z mutacją w genach BRCA.

Biorąc pod uwagę powyższe można wnioskować, iż korzyść kliniczna uzyskiwana w populacji docelowej w wyniku leczenia olaparybem, w postaci statystycznie i klinicznie istotnego wydłużenia przeżycia bez progresji choroby oraz odsunięcia w czasie pierwszej i drugiej kolejnej chemioterapii przewyższa znacznie niedogodności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych podczas przyjmowania leku, szczególnie wobec braku alternatywy terapeutycznej.

Podsumowując, należy podkreślić, iż Lynparza® (olaparyb) jest pierwszym lekiem z grupy inhibitorów PARP, zarejestrowanym w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym

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

rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją BRCA (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Przedstawione w niniejszej analizie wyniki wskazują, iż jako terapia celowana, finansowana w ramach proponowanego programu lekowego może istotnie przyczynić się do zatrzymania choroby lub opóźnienia jej rozwoju. Fakt ten ma istotne znaczenie, jeśli weźmie się pod uwagę, iż rak jajnika:

- jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym, notującym najniższy poziom wskaźnika 5-letnich przeżyć – 42,6% (wg KRN);
- pod względem częstości jest piątym nowotworem rozpoznawanym u kobiet na świecie, w Polsce stanowi czwartą przyczynę zgonów.

W związku z brakiem skutecznej alternatywnej metody leczenia produkt leczniczy Lynparza® będzie jedyną opcją terapeutyczną dla zdefiniowanej w ramach programu lekowego populacji pacjentek.

6.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

W oparciu o ChPL dla produktu leczniczego Lynparza® wyodrębniono zdarzenia niepożądane rejestrowane w trakcie przyjmowania ocenianej interwencji w ramach zakończonych badań klinicznych, w których ekspozycja na lek jest znana. Wśród zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) rejestrowanych bardzo często wymieniono: zmniejszenie łaknienia, zaburzenia ze strony układu nerwowego (ból/zawroty głowy, zaburzenia smaku), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka, niestrawność), uczucie zmęczenia/osłabienie oraz nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych (niedokrwistość, neutropenia, limfopenia, wzrost stężenia kreatyniny, zmniejszenie objętości krwinek czerwonych). Do zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 (wg CTCAE) występujących z częstością $\geq 1/10$ zaliczono jedynie niedokrwistość i limfopenię, natomiast często rejestrowano dodatkowo neutropenię, małopłytkowość, uczucie zmęczenia oraz zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego.

Informacje odnalezione na stronach internetowych FDA oraz EMA potwierdziły charakter i częstość zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia olaparybem. Dodatkowo FDA i EMA zwracają uwagę na ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w postaci mielodysplazji, ostrej białaczki szpikowej, rozwoju innych pierwotnych zmian nowotworowych oraz zapalenia płuc.

Na potencjalne ryzyko rozwoju powyższych schorzeń w trakcie terapii olaparybem zwracają również uwagę autorzy przeglądu *Lheureux 2015*, w którym analizowano profil bezpieczeństwa leku na podstawie opublikowanych wyników badań klinicznych oraz raportów dot. bezpieczeństwa.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa oparto ponadto o wyniki badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej, w których olaparyb stosowany był w monoterapii, w populacji pacjentek zarówno z rakiem jajnika jak i pacjentów z innym typem nowotworu (rakiem piersi, trzustki, prostaty, pęcherza, odbytnicy, płuc, przełyku, macicy, gruczolakorakiem żołądka).

Analiza danych pochodzących z uwzględnionych badań pozwoliła na identyfikację dodatkowych zdarzeń niepożądanych w postaci m.in. bólu brzucha, zapaść, wzdęć, utraty apetytu, choroby refluksowej przełyku, duszności, kaszlu i wysypki.

Analiza efektywności klinicznej 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

7. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego dokumentu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Zgodnie z założeniami problemu decyzyjnego populację docelową stanowią 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 opartym na związkach platyny.

Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do analizowanego badania (STUDY 19) obecność mutacji w genach BRCA stanowiła kryterium włączenia do badania. Natomiast zgodnie z protokołem badania status genów BRCA był oznaczany na podstawie badania wykonanego w danym ośrodku lub (w przypadku braku lokalnej oceny) oceniony retrospektywnie przy użyciu testu BRCAanalysis assay (Myriad Genetics Laboratories) z DNA otrzymanego z krwi pobranej przed randomizacją. Dane dotyczące statusu genów BRCA były zatem dostępne dla większości chorych.

Do podgrupy pacjentek z mutacją w genach BRCA (subpopulacja BRCAm) włączano chore, u których stwierdzono obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej, germlinalnej lub somatycznej mutacji w genach BRCA.

Z powyższego wynika retrospektywny charakter analizy wyników w subpopulacji pacjentek wg statusu genów BRCA. Należy jednak zauważyć, iż wyniki dla populacji docelowej dostępne są dla większości analizowanych punktów końcowych w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.

Istotnym ograniczeniem jest brak danych dotyczących częstości przerywania terapii oraz utraty z badania w subpopulacji pacjentek z mutacją w genach BRCA oraz fakt, iż część danych upubliczniona została jedynie w postaci opracowań wtórnych (dokument EMA) lub doniesień konferencyjnych.

Dodatkowo, analiza przeżycia została przeprowadzona z użyciem danych o umiarkowanej dojrzałości. Są to jednakże aktualnie jedyne dostępne dane dotyczące przeżycia – kolejna analiza przeżycia (zgodnie z założeniami protokołu badania) zostanie przeprowadzona gdy poziom dojrzałości danych osiągnie wartość 85%.

8. Dyskusja

8.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji do przeglądu badań z zastosowaniem olaparybu nie zastosowano limitów dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz ograniczeń językowych.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, to jest doniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych. Ponadto, przeszukano rejestry badań klinicznych tj. www.clinicaltrials.gov, celem identyfikacji dodatkowych badań z zastosowaniem produktu leczniczego Lynparza®, których wyniki nie zostały dotychczas opublikowane.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji (niezależnie przez 2 osoby) odnaleziono 1 badanie spełniające kryteria włączenia do analizy efektywności klinicznej dla olaparybu – *STUDY 19*.

8.2. Wybór komparatora [14]

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2,3], oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [9.1]. Zgodnie z wytycznymi HTA 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 [9.1]. 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 porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, przy jej braku – z nier refundowaną 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.

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 CA125 – po konsultacji z pacjentką), które są finansowane ze środków publicznych.

Analiza efektywności klinicznej 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*

8.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią 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. Wybrana populacja jest zgodna 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)” i zawiera się w populacji określonej na podstawie zarejestrowanego wskazania do stosowania produktu leczniczego Lynparza® [13].

Obecność mutacji w genach *BRCA* nie stanowiła co prawda kryterium włączenia do analizowanego badania, niemniej jednak w przypadku chorych, które wyraziły świadomą zgodę na badanie mutacji, ocenę stanu *BRCA* przeprowadzono po włączeniu do badania, z próbek pobranych przed randomizacją (wyjściowo informacja dostępna dla 37% uczestniczek badania; finalnie – dla 96% chorych poddanych randomizacji).

Z powyższego faktu wynika retrospektywny charakter analizy wyników w subpopulacji z mutacją w genach *BRCA*. Można zatem uznać, iż wyniki uzyskane w subpopulacji pacjentek z mutacją w genach *BRCA* znajdują odniesienie do populacji generalnej.

Pacjentkom w grupie ocenianej interwencji (OLP) podawano doustnie olaparyb w kapsułkach, w dawce 400 mg 2 razy dziennie, w monoterapii (całkowita dzienna dawka = 800 mg). Zatem sposób dawkowania produktu leczniczego objętego analizą był zbieżny z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla Lynparza®.

Podtrzymujące leczenie olaparybem lub placebo rozpoczynano w ciągu 8 tygodni od podania ostatniej dawki poprzedzającej leczenie podtrzymujące chemioterapii opartej na związkach platyny, co również było zbieżne z zaleceniami dotyczącymi dawkowania olaparybu zawartymi w ChPL dla produktu leczniczego Lynparza®.

W analizowanym badaniu leczenie podtrzymujące kontynuowano do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, wg definicji RECIST (co jest zgodne z ChPL) lub wcześniejszego spełnienia innego kryterium przerwania leczenia (tj. jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w 3. lub 4. stopniu NCI-CTCAE - wersja 3.0, które nie zostało opanowane całkowicie lub którego nasilenie nie zostało zmniejszone do I. stopnia CTCAE w okresie 28 dni od wystąpienia).

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Ginekologicznej oraz *Society of Gynecologic Oncology (SGO)* z 2014 roku.

W omawianym badaniu oceniano punkty końcowe o krytycznym znaczeniu zarówno dla oceny skuteczności jak i o bezpośrednim znaczeniu dla chorych z nowotworem - przeżycie całkowite (na podstawie danych o umiarkowanej dojrzałości) i przeżycie bez progresji choroby. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (PFS), ze względu na mniejszą podatność na wpływ późniejszych decyzji terapeutycznych, podejmowanych po progresji - w porównaniu z przeżywalnością całkowitą (OS).

Analiza efektywności klinicznej 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

Ponadto, biorąc pod uwagę analizowany problem decyzyjny należy podkreślić, iż dla chorych stanowiących populację docelową rzeczywistą alternatywą wobec leczenia podtrzymującego jest niestosowanie leków, w związku z czym ocena efektów zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PROs) stanowi w większym stopniu 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. Biorąc pod uwagę powyższe w analizie uwzględniono również wyniki dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem, ocenianej bezpośrednio przez pacjentki.

Podsumowując powyższe, wydaje się, iż zastosowany w badaniu schemat leczenia (dawkowanie, moment rozpoczęcia terapii), czas trwania terapii, liczebność badanych populacji oraz wybór ocenianych efektów zdrowotnych pozwalają uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

8.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych badanie *STUDY 19* oznaczone jest numerem II A co oznacza, że stanowi poprawnie zaprojektowaną kontrolowaną próbę kliniczną z randomizacją i reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych.

W analizowanym badaniu zastosowano randomizację blokową, ze stratyfikacją ze względu na czas do progresji po ukończeniu przedostatniej chemioterapii przed włączeniem do badania, obiektywną odpowiedź na ostatnią chemioterapię przed włączeniem do badania oraz pochodzenie etniczne. Randomizacja została przeprowadzona prawidłowo, z użyciem kodu alokacji dzięki zastosowaniu systemu IVRS.

W badaniu zastosowano również podwójne zaślepienie i podano szczegółowe informacje dotyczące utraty pacjentek zarówno z leczenia jak i z badania. Zatem badaniu przyporządkowano najwyższy możliwy współczynnik wiarygodności w skali JADAD – 5 punktów.

Pierwszorzędowy i większość drugorzędowych punktów końcowych omawianego badania oceniono w pełnej populacji chorych włączonych do badania, zgodnie z regułą ITT, a bezpieczeństwo i dwa punkty końcowe skuteczności – w populacji chorych, które przyjęły co najmniej jedną dawkę testowanego leku. Wyniki w subpopulacji pacjentek z mutacją w genach *BRCA* oceniono u wszystkich pacjentek, które spełniły kryteria włączenia do tej subpopulacji

8.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Zgodnie z wytycznymi HTA należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące bazy:

- Medline przez Pubmed
- Embase;
- Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register);
- CRD (Center for Reviews and Dissemination).

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono dn. 1 września 2015 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

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

Ze względu na fakt, iż produkt leczniczy Lynparza® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej stosunkowo niedawno czyli w dniu 16 grudnia 2014 roku. zdecydowano o wprowadzeniu limitu czasowego – w analizie uwzględniono przeglądy opublikowane w latach 2010-2015.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 9 publikacji spełniających kryteria PICO przynajmniej w zakresie populacji docelowej/ ocenianej opcji terapeutycznej oraz formalne wymogi stawiane przeglądom systematycznym.

Poniżej zestawiono uwzględnione w niniejszym rozdziale przeglądy systematyczne (szczegółowe referencje zamieszczono w piśmiennictwie):

1. *Marchetti, C., Imperiale, L., Gasparri, M. L., Palaia, I., Pignata, S., Boni, T., Bellati, F., and Benedetti, Panici P. Olaparib, PARP1 inhibitor in ovarian cancer (2012) [4];*
2. *Frampton JE: Olaparib: a review of its use as maintenance therapy in patients with ovarian cancer (2015) [11];*
3. *Wiggans AJ, Cass GK, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J: Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer (2015) [12].*
4. *Martinek, I., Haldar, K., Gaitskill, K., Bryant, A., Nicum, S., Kehoe, S., and Morrison, J. DNA-repair pathway inhibitors for the treatment of ovarian cancer, (2010) [5];*
5. *Elit, L., Hirte, H. Palliative systemic therapy for women with recurrent epithelial ovarian cancer: current options (2013) [6];*
6. *Falci, C., Dieci, M. V., Guarneri, V., Solda, C., Bria, E., Tortora, G., and Conte, P. Maintenance therapy in epithelial ovarian cancer: From chemotherapy to targeted agents (2014) [7];*
7. *Foley OW, Rauh-Hain JA, del Carmen MG, Recurrent epithelial ovarian cancer: An update on treatment (2013) [8];*
8. *Luvero, D., Milani, A., and Ledermann, J. A. Treatment options in recurrent ovarian cancer: Latest evidence and clinical potential (2014) [9].*
9. *Jackson AL, Eisenhauer EL, Herzog TJ: Emerging therapies: Angiogenesis inhibitors for ovarian cancer (2015) [10];*

Ze względu na fakt, iż jedynie trzy pierwsze z wymienionych przeglądów systematycznych odnoszą się bezpośrednio do efektywności klinicznej olaparybu w populacji pacjentek z rakiem jajnika zdecydowano o przedstawieniu szczegółowej charakterystyki i przedyskutowaniu wyników pochodzących tylko z przeglądów *Marchetti 2012, Frampton 2015 i Wiggans 2015*. W pozostałych przeglądach dyskutowane są szeroko bądź opcje terapeutyczne w populacji docelowej bądź analizowana jest efektywność kliniczna inhibitorów PARP w populacji pacjentów z różnym typem nowotworów.

Tabela 25. Charakterystyka przeglądów systematycznych *Marchetti 2012, Frampton 2015 i Wiggans 2015*.

Przegląd	
Marchetti 2012 [4]	<p>Cel: Przedstawienie dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu w leczeniu pacjentek z rakiem jajnika.</p> <p>Metodyka: przeprowadzono przegląd: artykułów w bazach Medline i Cochrane, trwających badań I i II fazy, zarejestrowanych w National Cancer Institute Clinical Trials oraz doniesień konferencyjnych prezentujących dane dotyczące olaparybu. W przeglądzie zaprezentowano dane pochodzące z badań przedklinicznych oraz klinicznych z zastosowaniem olaparybu. W przeglądzie zaprezentowano wyniki 4 badań I fazy oraz 4 badania II fazy. Wyniki przedstawiono dla każdego z badań oddzielnie.</p>

Przegląd

Zbieżność z przeglądem IA: badanie randomizowane III fazy (STUDY 19) – analiza główna, badania: Audeh 2010, Gelmon 2011, Kaye 2012 - dodatkowa ocena bezpieczeństwa.

Wnioski: Olaparyb w monoterapii wydaje się być leczeniem dobrze tolerowanym, Analiza interim w badaniu STUDY 19 (Ledermann 2012)¹ wskazuje na dwukrotnie dłuższy PFS w grupie pacjentek leczonych olaparybem w porównaniu do placebo. Uzyskany wynik nie przekłada się jednak na istotną statystycznie różnicę w przeżyciu całkowitym.

Sponsor: brak danych.

Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania olaparybu w monoterapii w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, z mutacją w genach BRCA

Metodyka: przeprowadzono przegląd: artykułów w bazach Pubmed i Embase, bibliografii badań opublikowanych, rejestrów badań klinicznych oraz stron internetowych. Wystąpiono również do Producenta o udostępnienie dodatkowych danych. Zidentyfikowano jedno duże badanie kliniczne typu RCT – STUDY 19.

Frampton 2015 [11]

Zbieżność z przeglądem IA: badanie randomizowane III fazy (STUDY 19) – analiza główna.

Wnioski: Olaparyb w monoterapii stosowany w populacji docelowej jest terapią dobrze tolerowaną – większość zdarzeń niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia i nie wymaga przerwania leczenia. Wyniki dotyczące skuteczności wskazują na istotną statystycznie przewagę leku nad placebo w zakresie: PFS, TSTS, TSST. Nie stwierdzono natomiast znamiennych różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w zakresie przeżycia całkowitego¹.

Sponsor: brak zewnętrznego źródła finansowania.

Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PARP (w tym olaparybu) w leczeniu pacjentek z epitelialnym rakiem jajnika.

Metodyka: przeprowadzono przegląd: artykułów w bazach Cochrane, Medline i Embase, rejestrów badań klinicznych, bazy FDA oraz literatury specjalistycznej z zakresu przemysłu farmaceutycznego). Założono uwzględnienie porównania inhibitorów PARP w monoterapii z: brakiem leczenia lub z konwencjonalną chemioterapią lub inhibitorów PARP w skojarzeniu z konwencjonalną chemioterapią w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią, w oparciu o badania RCT.

Wiggins 2015 [12]

Zbieżność z przeglądem IA: badanie randomizowane III fazy (STUDY 19) – analiza główna, Oza 2015 i Kaye 2012 – dodatkowa ocena bezpieczeństwa,

Wnioski: Inhibitory PARP wydają się wydłużać przeżycie wolne od progresji choroby w populacji docelowej. Obecnie trwające badania dostarczą więcej informacji na temat przełożenia efektu na przeżycie całkowite. Potrzebne są również badania oceniające efekt działania leku w grupie pacjentek platynoopornych.

Sponsor: The National Institute for Health Research.

¹W niniejszej analizie zamieszczono wyniki bardziej aktualne, pochodzące z publikacji i doniesień konferencyjnych z 2014 i 2015 roku, uzyskując po korekcie cross-over różnicę w OS na korzyść olaparybu, w subpopulacji pacjentek z mutacją w genach BRCA (BRCAm).

9. PIŚMIENNICTWO

9.1. Metodyka

1. 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.
2. 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.).
3. 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.12.388).
4. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) for Lynparza. r[Dostęp w dniu 16.01.2015]
5. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org)
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
7. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
8. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet.* 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
9. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotnym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, IA, Kraków 2015 (praca nieopublikowana)
10. Jakubczyk M, Newada M, Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa 2011. http://www.cmkp.edu.pl/dok_eu/Elementy%20oceny%20organizacji.pdf
11. Wells GA, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonran-domised studies in meta-analyses.

9.2. Piśmiennictwo do przeglądu systematycznego badań pierwotnych

STUDY 19

1. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by *BRCA* status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jul;15(8):852-61. [publikacja Ledermann 2014] (wraz z korektą: Correction to Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: A randomised phase 2 trial [Lancet Oncol, 16, (2015) 87-97]: Lancet oncology 2015;16:e6.)
2. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012 Apr 12;366(15):1382-92. [publikacja Ledermann 2012]
3. Matulonis UA, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer and a *BRCA* mutation: overall survival adjusted for post-progression PARP inhibitor therapy. *SGO 2015, Gynecologic Oncology* 137,8; 2015: 2-91 [abstrakt konferencyjny]
4. Matulonis UA, Harter P, Gourley C, et al. Analysis of intermediate clinical endpoints from a Phase II trial of olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *Abstracts / Gynecologic Oncology* 133 (2014) 2–207: 132 — Focused Plenary. [abstrakt konferencyjny]

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

5. Dougherty B, Ledermann JA, Lai Z, et al. Analysis of candidate homologous repair deficiency genes in a clinical trial of olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5536) **[abstrakt konferencyjny]**
6. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (SOC) and a BRCA mutation (BRCAm). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5505). **[abstrakt konferencyjny]**
7. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Phase 2 randomized placebo-controlled study of olaparib (AZD2281) in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). Abstracts presented at the 17th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology - Plenary Oral Presentations. *International Journal of Gynecological Cancer*. Volume 21, Supplement 3, October 2011. **[abstrakt konferencyjny]**
8. Wyniki badania STUDY 19 zamieszczone w rejestrze *ClinicalTrials.gov*: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00753545> (Stan na dzień 01.09.2015) **[rejestr badań klinicznych]**
9. Protocol for: Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1105535. (Protokół badania udostępniony online jako materiał dodatkowy do publikacji Ledermann 2012) **[protokół]**
http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1105535/suppl_file/nejmoa1105535_protocol.pdf
10. Matulonis UA, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: overall survival adjusted for post-progression PARP inhibitor therapy. SGO 2015 – **[dodatkowe materiały konferencyjne]**
11. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott S, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Mann H, Bennett B, Parry D, Matulonis U, Health-related quality of life (HRQoL) during olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC) and a BRCA mutation (BRCAm), **[poster konferencyjny, ESMO 2014]**
12. Lheureux S, Ledermann J, Kaye S, Gourley C, Friedlander M, Bowtell D, De Greve J, DeFazio A, Frommer R, De Bono J, Audeh M, W., Kohn E, Alsop K, Scott C, Matulonis U, Kaufman B, Burger B, Robertson J, Ho T, and Oza A. A pilot integrated analysis of long-term benefit of olaparib in ovarian cancer: Results of feasibility testing *International Journal of Gynecological Cancer* 2014, 24 (9) 141 - 142.
13. Lheureux S, Ledermann J, Kaye S, Gourley C, Friedlander M, Bowtell D, De Greve J, De Fazio A, Shapira-Frommer R, De Bono J, Audeh M, W., Kohn E, C., Alsop K, Scott C, L., Matulonis U, Kaufman B, Burger B, Robertson J, D., Ho, T., and Oza, A. M., Characterization of ovarian cancer long-term responders on olaparib, *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5534)
14. EMA/CHMP/789139/2014, Assessment report – Lynparza [Dostęp 09.07.2015]

Dodatkowo uwzględnione pozycje

15. 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.
16. 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.
17. 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
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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

9.3. Piśmiennictwo do poszerzonej analizy bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. Wersja 2.1. Wytyczne zostały wprowadzone w życie Zarządzeniem Prezesa AOTMiT nr. I/2010.
2. 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.
3. European Medicines Agency (www.ema.europa.eu). [Dostęp w dniu 01.09.2015]
4. Food and Drug Administration (www.fda.gov). [Dostęp w dniu 01.09.2015]
5. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl). [Dostęp w dniu 01.09.2015]
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego dla preparatu Lynparza® (www.ema.europa.eu).
7. FDA. Lynparza (Olaparib). Full prescribing information. (<http://www.fda.gov>) [Dostęp w dniu 01.09.2015]
8. FDA approves Lynparza to treat advanced ovarian cancer_2014 (<http://www.fda.gov/>)
9. EMA. Lynparza EPAR. 2014.
10. EMA. Lynparza CHMP assessment report. 2014.
11. EMA, Summary of the risk management plan (RMP) for Lynparza (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003726/WC500176260.pdf)
12. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, Friedlander M, Powell B, Bell-McGuinn KM et al.: Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010, 376: 245-251.
13. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, Swenerton K, Robidoux A, Tonkin K et al.: Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011, 12: 852-861.
14. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmana J et al.: Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germ-line *BRCA1/2* mutation: An open-label phase II study. *J Clin Oncol* 2013, 33: 244-250.
15. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, Ang JE, Gourley C, Karlan BY et al.: Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012, 30: 372-379.
16. Liu JF, Barry WT, Birrer M, Lee JM, Buckanovich RJ, Fleming GF et al.: Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014.
17. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN et al.: Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010, 376: 235-244.
18. Oza AM, Gibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RH, Sonke GS et al.: Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:87-97. (wraz z załącznikiem)
19. Protokół badania klinicznego NCT00494442 (clinicaltrials.gov) – do badania Audeh 2010
20. Protokół badania klinicznego NCT01081951 (clinicaltrials.gov) – do badania Oza 2015
21. Protokół badania klinicznego NCT00679783 (clinicaltrials.gov) – do badania Gelmon 2011
22. Protokół badania klinicznego NCT01078662 (clinicaltrials.gov) – do badania Kaufman 2015
23. Protokół badania klinicznego NCT0100494234 (clinicaltrials.gov) – do badania Tutt 2010
24. Lheureux S, Bowering V, Karakasis K, Oza AM: Safety evaluation of olaparib for treating ovarian cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1305-1316.

Analiza efektywności klinicznej 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

25. AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE ET DE COHORTE RESUME DES RAPPORTS N°1 et N°2 DE SYNTHESE PERIODIQUE OLAPARIB 50 mg, gélules
(http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/095e623c6e14949458215e8bb95453e0.pdf)

9.4. Piśmiennictwo włączone do dyskusji, ograniczeń, wniosków

1. 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.
2. 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.).
3. 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.12.388).
4. Marchetti, C., Imperiale, L., Gasparri, M. L., Palaia, I., Pignata, S., Boni, T., Bellati, F., and Benedetti, Panici P. Olaparib, PARP1 inhibitor in ovarian cancer, *Expert Opin Investig Drugs*. 2012 Oct;21(10):1575-84
5. Martinek, I., Haldar, K., Gaitskell, K., Bryant, A., Nicum, S., Kehoe, S., and Morrison, J. DNA-repair pathway inhibitors for the treatment of ovarian cancer, *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6)
6. Elit, L., Hirte, H. Palliative systemic therapy for women with recurrent epithelial ovarian cancer: current options, *Oncotargets Ther*. 2013;6:107-18
7. Falci, C., Dieci, M. V., Guarneri, V., Solda, C., Bria, E., Tortora, G., and Conte, P. Maintenance therapy in epithelial ovarian cancer: From chemotherapy to targeted agents, *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014 Sep;14(9):1041-50
8. Foley OW, Rauh-Hain JA, del Carmen MG, Recurrent epithelial ovarian cancer: An update on treatment. *Oncology (Williston Park)*. 2013 Apr;27(4):288-94, 298.
9. Luvero, D., Milani, A., and Ledermann, J. A. Treatment options in recurrent ovarian cancer: Latest evidence and clinical potential, *Ther Adv Med Oncol*. 2014 Sep;6(5):229-39.
10. Jackson AL, Eisenhauer EL, Herzog TJ: Emerging therapies: Angiogenesis inhibitors for ovarian cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 2015;20:331-346.
11. Frampton JE: Olaparib: a review of its use as maintenance therapy in patients with ovarian cancer. *BioDrugs* 2015;2015 Apr;29:143-150.
12. Wiggans AJ, Cass GK, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J: Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015 May;5:CD007929.
13. Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza 50 mg kapsułki twarde z dnia 9 stycznia 2015 r. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003726/human_med_001831.jsp&mid=W00b01ac058001d124 [Dostęp w dniu 07.07.2015]
14. 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 lub BRCA2, IA, Kraków 2015 (praca nieopublikowana)

9.5. Piśmiennictwo do analizy efektywności praktycznej

1. Hirst C, Parry D, Alsop K, De FA, Fereday S, Mitchell G et al.: Survival in patients with BRCA mutation-positive platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014, 32. [abstrakt]

9.6. Piśmiennictwo wyłączone z analizy efektywności klinicznej

Nieadekwatna populacja

1. Ang, J. E., Clarkson-Jones, J. A., Swaisland, H., Brunetto, A. T., Lal, R., Farnsworth, A. P., Molife, L. R., Kaye, S. B., Carmichael, J., and De Bono, J. S, *European Journal of Cancer, Supplement* 2010 (8): 128-129
2. Bundred, N., Gardovskis, J., Jaskiewicz, J., Eglitis, J., Paramonov, V., McCormack, P., Swaisland, H., Cavallin, M., Parry, T., Carmichael, J., and Dixon, J. M., Evaluation of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the PARP inhibitor

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

olaparib: a phase I multicentre trial in patients scheduled for elective breast cancer surgery, Invest New Drugs. 2013 Aug;31(4):949-58

3. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN et al.: Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. Lancet 2010, 376: 235-244.
4. Choy E, Butrynski J, Harmon D, Morgan J, George S, Wagner A et al.: Translation of preclinical predictive sensitivity of Ewing sarcoma to PARP inhibition: Phase II study of olaparib in adult patients with recurrent/metastatic Ewing sarcoma following failure of prior chemotherapy. BMC Cancer 2014, 14: 813.
5. De HR, Verhagen C, Hageman F, Van Den Brekel M, Verheij M, Vens C: The PARP inhibitor olaparib is effective as radiosensitizer in head and neck cancer. Head Neck 2015;37:E16-E17.
6. Bang YJ, Im SA, Lee KW, Cho JY, Song EK, Lee KH, Kim YH, Park JO, Chun HG, Zang DY, Fielding A, Rowbottom J, Hodgson D, O'Connor MJ, Yin X, Kim WH: Randomized, Double-Blind Phase II Trial With Prospective Classification by ATM Protein Level to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Olaparib Plus Paclitaxel in Patients With Recurrent or Metastatic Gastric Cancer. LID - JCO.2014.60.0320 [pii]. J Clin Oncol 2015;2015 Aug 17
7. Robson M, Tutt A, Balma+ a J, Kaufman B, Garber J, Geyer C, Ford J, Sharma P, Stuart M, Mann H, Fasching PA: OlympiA, Neo-Olympia and OlympiAD: Randomized phase III trials of olaparib in patients (pts) with breast cancer (BC) and a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm). Cancer Res 2015;75.

Nieadekwatna interwencja

8. Balmana J, Tung NM, Isakoff SJ, Gra B, Ryan PD, Rafi R, Tracy M, Winer E, Baselga J, Garber JE: Phase I, open-label study of olaparib plus cisplatin in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol 2012;30.
9. Balmana J, Tung NM, Isakoff SJ, Gra+ a B, Ryan PD, Saura C, Lowe ES, Frewer P, Winer E, Baselga J, Garber JE: Phase I trial of olaparib in combination with cisplatin for the treatment of patients with advanced breast, ovarian and other solid tumors. Ann Oncol 2014;25:1656-1663.
10. Bendell J, O'Reilly EM, Middleton MR, Chau I, Hochster H, Fielding A, Burke W, Burris H: Phase I study of olaparib plus gemcitabine in patients with advanced solid tumours and comparison with gemcitabine alone in patients with locally advanced/metastatic pancreatic cancer. Ann Oncol 2015;26:804-811.
11. Wendling P: AACR: Targeted combo active in triplenegative breast cancer, ovarian cancer. Oncol Rep 2015;11:28-29.

Badania wtórne, przeglądy systematyczne, artykuły poglądowe, listy, komentarze, korekty

12. Pothuri, B. The circuitous path of PARP inhibitor development in epithelial ovarian cancer, Oncology 2012 Feb;26(2):144-6.
13. Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann JA: Intermediate clinical endpoints: A bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. Cancer 2015;121:1737-1746.
14. Ledermann J, Harter P, Gourley C: Correction to Lancet Oncol 2014; 15: 856. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2015;2015 Apr;16:e158-2045.
15. Irshad S, Tutt A: Clinical trials investigating parp inhibitors as single agents; 2015, pp 487-510.
16. Personalisierte Therapie des Ovarialkarzinoms mit Lynparza^{Gäó} (Olaparib): Effektive PARP-Inhibition bei BRCA-Mutationstr+Agern: Oncol Res Treat 2015;38.
17. Jackson AL, Eisenhauer EL, Herzog TJ: Emerging therapies: Angiogenesis inhibitors for ovarian cancer. Expert Opin Emerg Drugs 2015;20:331-346.
18. Bixel K, Hays JL: Olaparib in the management of ovarian cancer. Pharmgenomics Pers Med 2015;2015 Aug 7;8:127-135.
19. Matulonis UA, Penson RT, Domchek SM, Kaufman B, Audeh MW, Kaye SB, Molife LR, Mann H, Robertson J, Coleman RL: Olaparib monotherapy in patients with advanced relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation: A multi-study sub-analysis. Gynecol Oncol 2015;137:8-9.
20. Penzvalto Z, Surowiak P, Gyorffy B: Biomarkers for systemic therapy in ovarian cancer. Curr Cancer Drug Targets 2014;14:259-273.
21. Kim G, Ison G, McKee AE, Zhang H, Tang S, Gwise T, Sridhara R, Lee E, Tzou A, Philip R, Chiu HJ, Ricks TK, Palmby T, Russell AM, Ladouceur G, Pfuma E, Li H, Zhao L, Liu Q, Venugopal R, Ibrahim A, Pazdur R: FDA Approval Summary: Olaparib Monotherapy in Patients with Deleterious Germline BRCA-Mutated Advanced Ovarian Cancer Treated with Three or More Lines of Chemotherapy. LID - clincanres.0887.2015 [pii]. Clin Cancer Res 2015;2015 Jul 17:ii

Analiza efektywności klinicznej 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

22. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC, Matulonis U: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: A preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Obstet Gynecol Surv* 2015;69:594-596.
23. Lheureux S, Bowering V, Karakasis K, Oza AM: Safety evaluation of olaparib for treating ovarian cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1305-1316.
24. Schmutzler RK, Meindl A: The first targeted therapy in ovarian cancer permitted for BRCA1/2 mutation carriers. *Med Genet* 2015;27:228-230.
25. Smith HJ, Walters Haygood CL, Arend RC, Leath III CA, Straughn J: PARP inhibitors as maintenance therapy for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: Can we afford it? *Gynecol Oncol* 2015;137:9.
26. Tan DS, Kaye SB: Chemotherapy for Patients with BRCA1 and BRCA2-Mutated Ovarian Cancer: Same or Different? *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015;2015:114-121
27. Tewari KS, Eskander RN, Monk BJ: Development of Olaparib for BRCA-Deficient Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. LID - clincanres.0088.2015 [pii]. *Clin Cancer Res* 2015;2015 Jul 13:ii.
28. Wiggans AJ, Cass GK, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J: Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015 May;5:CD007929.
29. Dhillon KK, Taniguchi T: Resistance to parp inhibitors mediated by secondary brca1/2 mutations; 2015, pp 431-452.
30. Ferraris D: Overview of PARP inhibitor design and optimization; 2015, pp 183-203.
31. Fouillade C, Fouquin A, Boudra M-T, Favaudon V, Pennaneach V, Hall J: Radiosensitisation by poly(ADP-ribose) polymerase inhibition; 2015, pp 275-297.
32. Frampton JE: Olaparib: a review of its use as maintenance therapy in patients with ovarian cancer. *BioDrugs* 2015;2015 Apr;29:143-150.
33. Gómez-Raposo C, Mendiola M, Barriuso J, Hardisson D, Redondo A: From targeted therapy in ovarian cancer to personalizing therapy for ovarian cancer. *Expert Opin Invest Drugs* 2011;20:591-594.
34. Garces AH, Dias MSF, Paulino E, Ferreira CGM, De Melo AC: Treatment of ovarian cancer beyond chemotherapy: Are we hitting the target? *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;75:221-234.
35. Gonzalez-Martin A, Sanchez-Lorenzo L, Bratos R, Marquez R, Chiva L: First-line and maintenance therapy for ovarian cancer: Current status and future directions. *Drugs* 2014;74:879-889.
36. Gunderson CC, Moore KN: BRCAAnalysis CDx as a companion diagnostic tool for Lynparza. *Expert Rev Mol Diagn* 2015;2015 Sep;15:1111-1116.
37. Clamp A, Jayson G: PARP inhibitors in BRCA mutation-associated ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2015;16:10-12.
38. Gunderson, C. C. and Moore, K. N. Olaparib: an oral PARP-1 and PARP-2 inhibitor with promising activity in ovarian cancer. *Future Oncol.* 2015;11(5):747-57
39. Khalique, S., Hook, J. M., and Ledermann, J. A. Maintenance therapy in ovarian cancer, *Curr Opin Oncol.* 2014 Sep;26(5):521-8
40. Banerjee, S. Kaye, S. PARP inhibitors in BRCA gene-mutated ovarian cancer and beyond, *Curr Oncol Rep.* 2011 Dec;13(6):442-9
41. Klastersky, J. A. Adverse events of targeted therapies, *Current Opinion in Oncology*:2014 (26):4, 395-402
42. Chen, Y., Zhang, L., and Hao, Q. Olaparib: a promising PARP inhibitor in ovarian cancer therapy. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Aug;288(2):367-74
43. Curtin, N. PARP inhibitors for anticancer therapy, *Biochem Soc Trans.* 2014 Feb;42(1):82-8
44. Dancy, J. Targeted therapies and clinical trials in ovarian cancer, *Ann Oncol.* 2013 Dec;24 Suppl 10:59-63
45. Debska, S., Kubicka, J., Czyzykowski, R., Habib, M., and Potemski, P. [PARP inhibitors--theoretical basis and clinical application] *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2012 May 30;66:311-21
46. Deeks, E. D. Olaparib: first global approval, *Drugs.* 2015 Feb;75(2):231-40
47. Elit, L., Hirte, H. Palliative systemic therapy for women with recurrent epithelial ovarian cancer: current options, *Onco Targets Ther.* 2013;6:107-18
48. Falci, C., Dieci, M. V., Guarneri, V., Solda, C., Bria, E., Tortora, G., and Conte, P. Maintenance therapy in epithelial ovarian cancer: From chemotherapy to targeted agents, *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014 Sep;14(9):1041-50

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

49. Foley OW, Rauh-Hain JA, del Carmen MG, Recurrent epithelial ovarian cancer: An update on treatment. *Oncology (Williston Park)*. 2013 Apr;27(4):288-94, 298.
50. Itamochi, H. and Kigawa, J. Clinical trials and future potential of targeted therapy for ovarian cancer, *Int J Clin Oncol*. 2012 Oct;17(5):430-40
51. Konstantinopoulos, P. A. and Cannistra, S. A. Comparing poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors with standard chemotherapy in BRCA-mutated, recurrent ovarian cancer: Lessons learned from a negative trial. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 1;30(4):347-50
52. Lheureux, S. Oza, A. M. Olaparib for the treatment of ovarian cancer Expert Opinion on Orphan Drugs 2014, Vol. 2, No. 5 , 497-508
53. Lopez, J., Banerjee, S., Kaye, S. B. New developments in the treatment of ovarian cancer-future perspectives *Ann Oncol* (2013) 24 (suppl 10): 69-76.
54. Weil, M. K. and Chen, A. P. PARP Inhibitor Treatment in Ovarian and Breast Cancer *Curr Probl Cancer*. 2011 Jan-Feb;35(1):7-50
55. Smolle, E., Taucher, V., Pichler, M., Petru, E., Lax, S., and Haybaeck, J. Targeting signaling pathways in epithelial ovarian cancer, *Int. J. Mol. Sci*. 2013, 14(5), 9536-9555
56. Shaw, H. M. and Hall, M., Emerging treatment options for recurrent ovarian cancer: the potential role of olaparib, *Oncotargets Ther*. 2013 Sep 3;6:1197-206
57. Sandhu, S. K., Yap, T. A., and de Bono, J. S., Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer treatment: A clinical perspective *Eur J Cancer*. 2010 Jan;46(1):9-20
58. Ratner, E. S., Sartorelli, A. C., and Lin, Z. P., Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: on the horizon of tailored and personalized therapies for epithelial ovarian cancer *Curr Opin Oncol*. 2012 Sep;24(5):564-71.
59. Pothuri, B. *BRCA1*- and *BRCA2*-related mutations: Therapeutic implications in ovarian cancer, *Ann Oncol*. 2013 Nov;24 Suppl 8:22-27
60. Penzvalto, Z., Surowiak, P., and Gyorffy, B., Biomarkers for systemic therapy in ovarian cancer , *Curr Cancer Drug Targets*. 2014 Mar;14(3):259-73.
61. NIHR, H. S. C. Olaparib for relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (Structured abstract), Health Technology Assessment.Database. 2013
62. Matsumoto, K., Onda, T., and Yaegashi, N. Pharmacotherapy for recurrent ovarian cancer: current status and future perspectives, *Jpn J Clin Oncol*. 2015 May;45(5):408-10.
63. Sandhu, S. K., Omlin, A., Hylands, L., Miranda, S., Barber, L. J., Riisnaes, R., Reid, A. H., Attard, G., Chen, L., Kozarewa, I., Gevensleben, H., Campbell, J., Fenwick, K., Assiotis, I., Olmos, D., Yap, T. A., Fong, P., Tunariu, N., Koh, D., Molife, L. R., Kaye, S., Lord, C. J., Ashworth, A., and de Bono J. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of advanced germline *BRCA2* mutant prostate cancer, *Ann Oncol*. 2013 May;24(5):1416-8.
64. Kaji, D., Miura, Y., and Takano, T., Olaparib in platinum-sensitive ovarian cancer, *N Engl J Med* 2012; 367:179-180
65. Hutchinson, L. Targeted therapies: PARP inhibitor olaparib is safe and effective in patients with *BRCA1* and *BRCA2* mutations, *Nat Rev Clin Oncol*. 2010 Oct;7(10):549.
66. Chan, S. L. and Mok, T. PARP inhibition in *BRCA*-mutated breast and ovarian cancers, *Lancet* 2010 Jul 24;376: 211-213
67. Markman, M.. Advanced ovarian cancer responds to PARP inhibitor: Comment. *Oncology Report* 2010:1548-5323
68. Gynaecological cancer: Olaparib as maintenance therapy for ovarian cancer, *Nature Reviews Clinical Oncology* 2012: 1759-4774
69. London, S. Ovarian cancer: Olaparib of most benefit with *BRCA* mutation, *Oncology Report* 2013 (12): 1548-5323
70. Li, S. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in *BRCA* mutation carriers, *N Engl J Med* 2009; 361:1707-1708
71. Gelmon, K. A., Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations and advanced breast cancer: A proof-of-concept trial: Tutt A, Robson M, Garber JE, et al (King's College London School of Medicine, UK; Memorial Sloan-Kettering Cancer Ctr, NY; Dana-Farber Cancer Inst, Boston, MA; et al) *Lancet* 376:235-244, 2010 *Breast Diseases* 2011 (22):181-182
72. Underhill, C., Toulmonde, M., and Bonnefoi, H. A review of PARP inhibitors: From bench to bedside, *Ann Oncol*. 2011 Feb;22(2):268-79.
73. Papeo, G., Casale, E., Montagnoli, A., and Cirila, A. PARP inhibitors in cancer therapy: An update, *Expert Opin Ther Pat*. 2013 Apr;23(4):503-14.

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

74. Martinek, I., Haldar, K., Gaitskell, K., Bryant, A., Nicum, S., Kehoe, S., and Morrison, J. DNA-repair pathway inhibitors for the treatment of ovarian cancer, *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6)
75. Marchetti, C., Imperiale, L., Gasparri, M. L., Palaia, I., Pignata, S., Boni, T., Bellati, F., and Benedetti, Panici P. Olaparib, PARP1 inhibitor in ovarian cancer, *Expert Opin Investig Drugs.* 2012 Oct;21(10):1575-84
76. Luvero, D., Milani, A., and Ledermann, J. A. Treatment options in recurrent ovarian cancer: Latest evidence and clinical potential, *Ther Adv Med Oncol.* 2014 Sep;6(5):229-39.
77. Correction to Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: A randomised phase 2 trial [*Lancet Oncol*, 16 (2015) 87-97], *The Lancet Oncology* 2015 (16) 2
78. Tutt, A., Robson, M., Garber, J. E., Domchek, S. M., Audeh, M. W., Weitzel, J. N., Friedlander, M., Arun, B., Loman, N., Schmutzler, R. K., Wardley, A., Mitchell, G., Earl, H., Wickens, M., Carmichael, J., and Liedtke, C., The future is 'PARP' - Phase-II-activity of PARP inhibitor among patients with BRCA-deficient breast cancer, *Breast Care*, Vol. 5, No. 5, 10.2010, p. 364-365

Nieadekwatny rodzaj badania, nieadekwatny cel badania, brak adekwatnego komparatora, nieadekwatne punkty końcowe

79. Hirst C, Parry D, Alsop K, De FA, Fereday S, Mitchell G et al.: Survival in patients with BRCA mutation-positive platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014, 32. [abstrakt]
80. Olaparib for the maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer with BRCA 1 or 2 mutations following response to prior platinum-based chemotherapy [ID735] (Project record): Health Technology Assessment Database 2015.
81. Lee JM, Liu J, Choyke PL, Elbuluk O, Turkbey IB, Trepel JB, Lee MJ, Cao L, Houston ND, Gordon N, Figg WD, Barry WT, Matulonis U, Birrer MJ, Ivy P, Kohn EC: Biomarker correlates from the randomized phase 2 trial of the PARP inhibitor olaparib (O) with or without the antiangiogenic TKI cediranib (C) in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer (NCT01116648). *Journal of clinical oncology* 2014;32.
82. Van Der Noll R, Marchetti S, Steeghs N, Beijnen JH, Mergui-Roelvink MWJ, Harms E, Rehorst H, Sonke GS, Schellens JHM: Long-term safety and anti-tumour activity of olaparib monotherapy after combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced breast, ovarian or fallopian tube cancer. *Br J Cancer* 2015;113:396-402
83. Wendling P: Combo olaparib/cediranib slows recurrent ovarian cancer. *Oncol Rep* 2014;8.
84. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, Ang JE, Gourley C, Karlan BY et al.: Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012, 30: 372-379.
85. Rolfo C, Swaisland H, Leunen K, Rutten A, Soetekouw P, Slater S, Verheul HMW, Fielding A, So K, Bannister W, Dean E: Effect of Food on the Pharmacokinetics of Olaparib after Oral Dosing of the Capsule Formulation in Patients with Advanced Solid Tumors. *Adv Ther* 2015;32:510-522.
86. Oza AM, Gibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RH, Sonke GS et al.: Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:87-97.
87. Lee JM, Tomita Y, Chiou V, Lee S, Yu M, Houston N, Lee MJ, Kohn EC, Trepel J: Distinct immune characteristics in women with deleterious germline BRCA1/2 mutations (gBRCAm)-associated high-grade serous ovarian cancer (HGSOC). *Gynecol Oncol* 2015;137:44.
88. Lee JM, Gordon N, Trepel JB, Lee MJ, Yu M, Kohn EC: Development of a multiparameter flow cytometric assay as a potential biomarker for homologous recombination deficiency in women with high-grade serous ovarian cancer. *J Transl Med* 2015;2015 Jul 22;13:239-0604.
89. Munoz C: Use of PARPi to overcome cisplatin resistance in testicular tumours. *Eur J Cancer* 2012;48:S212.
90. Plummer R, Swaisland H, Leunen K, van Herpen CM, Jerusalem G, De GJ, Lolkema MP, Soetekouw P, Mau-Sorensen M, Nielsen D, Spicer J, Fielding A, So K, Bannister W, Molife LR: Olaparib tablet formulation: effect of food on the pharmacokinetics after oral dosing in patients with advanced solid tumours. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;2015 Aug 5
91. Pujade-Lauraine +, Combe P: Olaparib in ovarian cancer with BRCA mutation. *Bull Cancer* 2015;102:S82-S84.
92. Lee JM, Trepel JB, Choyke P, Cao L, Sissung T, Houston N, Yu M, Figg WD, Turkbey IB, Steinberg SM, Lee MJ, Ivy SP, Liu JF, Matulonis UA, Kohn EC: CECs and IL-8 Have Prognostic and Predictive Utility in Patients with Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian Cancer: Biomarker Correlates from the Randomized Phase-2 Trial of Olaparib and

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

Cediranib Compared with Olaparib in Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian Cancer. *Front Oncol* 2015;2015 Jun 1;5:123.

93. Liu JF, Barry WT, Birrer M, Lee JM, Buckanovich RJ, Fleming GF et al.: Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014.
94. Liu J, Barry WT, Birrer MJ, Lee JM, Buckanovich RJ, Fleming GF, Rimel B, Buss MK, Nattam SR, Hurteau J, Luo W, Quy P, Obermayer E, Whalen C, Lee H, Winer EP, Kohn EC, Ivy SP, Matulonis U: A randomized phase 2 trial comparing efficacy of the combination of the PARP inhibitor olaparib and the antiangiogenic cediranib against olaparib alone in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *Journal of clinical oncology* 2014;32.
95. Norquist, B., Wuruz, K. A., Pennil, C. C., Garcia, R., Gross, J., Sakai, W., Karlan, B. Y., Taniguchi, T., and Swisher, E. M., Secondary somatic mutations restoring BRCA1/2 predict chemotherapy resistance in hereditary ovarian carcinomas, *J Clin Oncol.* 2011 Aug 1;29(22):3008-15
96. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, Swenerton K, Robidoux A, Tonkin K et al.: Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011, 12: 852-861.
97. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmana J et al.: Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germ-line BRCA1/2 mutation: An open-label phase II study. *J Clin Oncol* 2013, 33: 244-250.
98. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, Friedlander M, Powell B, Bell-McGuinn KM et al.: Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010, 376: 245-251.
99. Fong, P. C., Boss, D. S., Yap, T. A., Tutt, A., Wu, P., Mergui-Roelvink, M., Mortimer, P., Swaisland, H., Lau, A., O'Connor, M. J., Ashworth, A., Carmichael, J., Kaye, S. B., Schellens, J. H., and de Bono, J. S. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers, *N Engl J Med.* 2009 Jul 9;361(2):123-34
100. Fong, P. C., Yap, T. A., Boss, D. S., Carden, C. P., Mergui-Roelvink, M., Gourley, C., De, Greve J., Lubinski, J., Shanley, S., Messiou, C., A'Hern, R., Tutt, A., Ashworth, A., Stone, J., Carmichael, J., Schellens, J. H., de Bono, J. S., and Kaye, S. B. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval, *J Clin Oncol.* 2010 May 20;28(15):2512-9
101. Lee, J. M., Hays, J. L., Annunziata, C. M., Noonan, A. M., Minasian, L., Zujewski, J. A., Yu, M., Gordon, N., Ji, J., Sissung, T. M., Figg, W. D., Azad, N., Wood, B. J., Doroshow, J., and Kohn, E. C., Phase I/IIb study of olaparib and carboplatin in BRCA1 or BRCA2 mutation-associated breast or ovarian cancer with biomarker analyses, *J Natl Cancer Inst.* 2014 May 19;106(6)
102. Yamamoto, N., Nokihara, H., Yamada, Y., Goto, Y., Tanioka, M., Shibata, T., Yamada, K., Asahina, H., Kawata, T., Shi, X., and Tamura, T. A Phase I, dose-finding and pharmacokinetic study of olaparib (AZD2281) in Japanese patients with advanced solid tumors, *Cancer Sci.* 2012 Mar;103(3):504-9
103. Hettle, R., Borrill, J., Suri, G., and Wulff, J. Generating health state utility values from fact-ovarian data collected in a phase II maintenance study in platinum sensitive recurrent ovarian cancer (study 19): A comparison of mapping algorithms, *Value in Health* 2014 (17) A646
104. Ang, J. E., Gourley, C., Powell, C. B., High, H., Shapira-Frommer, R., Castonguay, V., De, Greve J., Atkinson, T., Yap, T. A., Sandhu, S., Banerjee, S., Chen, L. M., Friedlander, M. L., Kaufman, B., Oza, A. M., Matulonis, U., Barber, L. J., Kozarewa, I., Fenwick, K., Assiotis, I., Campbell, J., Chen, L., de Bono, J. S., Gore, M. E., Lord, C. J., Ashworth, A., and Kaye, S. B., Efficacy of chemotherapy in BRCA1/2 mutation carrier ovarian cancer in the setting of PARP inhibitor resistance: a multi-institutional study, *Clin Cancer Res* October 1, 2013:5485-5493
105. De HR, Verhagen CVM, Hageman F, Oostendorp T, Di CA, O'Connor MJ, Jonkers J, Van TB, Van Den Brekel MWM, Verheij M, Vens C: The PARP inhibitor olaparib is effective as radiosensitizer at 10-fold lower doses than as single agent. *Radiother Oncol* 2015;115:S298-S299.

Brak dostępu

106. Geenen JJ, Linn SC, Beijnen JH, Schellens JHM: Olaparib: Antineoplastic agent with a unique mechanism of action. *Pharm Weekbl* 2015;150:10-11.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego; OLP vs PLC	25
Tabela 2. Częstość i przyczyny przerywania leczenia i udziału w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego (punkt odcięcia: 26 listopada 2012); OLP vs PLC.....	28
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia z badań włączonych do przeglądu systematycznego; OLP vs PLC.....	29
Tabela 4. Charakterystyka prób w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego; OLP vs PLC.....	30
Tabela 5. Charakterystyka punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego; OLP vs PLC	33
Tabela 6. Skuteczność: przeżycie bez progresji choroby; OLP vs PLC (STUDY 19)	37
Tabela 7. Skuteczność: przeżycie całkowite; OLP vs PLC (STUDY 19).....	39
Tabela 8. Skuteczność: czas do pierwszej kolejnej terapii; OLP vs PLC (STUDY 19)	40
Tabela 9. Skuteczność: czas do drugiej kolejnej terapii; OLP vs PLC (STUDY 19)	40
Tabela 10. Skuteczność: czas do przerwania leczenia lub zgonu; OLP vs PLC (STUDY 19).....	41
Tabela 11. Liczby i odsetki pacjentek leczonych OLA >2 lat i <6 msc; (STUDY 19)	41
Tabela 12. Ocena objawów choroby wg FOSI; OLP vs PLC (STUDY 19).....	42
Tabela 13. Ocena jakości życia w oparciu o TOI; OLP vs PLC (STUDY 19)	43
Tabela 14. Ocena jakości życia w oparciu o FACT-O; OLP vs PLC (STUDY 19).....	43
Tabela 15. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia AEs ogółem i poszczególnego rodzaju w populacji ogółem oraz w populacji pacjentek z mutacją w genach BRCA; OLP vs PLC (STUDY 19)	44
Tabela 16. Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Lynparza® w oparciu o ChPL [6].	49
Tabela 17. Charakterystyka badań włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa. (Liu 2014, Oza 2015, Audeh 2010, Kaye 2012).	53
Tabela 18. Charakterystyka pacjentek biorących udział w badaniach włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa (Liu 2014, Oza 2015, Audeh 2010, Kaye 2012).	57
Tabela 19. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania olaparybu w monoterapii, raportowane w analizowanych badaniach (Liu 2014, Oza 2015, Audeh 2010, Kaye 2012).	57
Tabela 20. Charakterystyka badań włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa dotyczących pacjentów z różnymi typami nowotworów (Gelmon 2011, Kaufman 2015, Tutt 2010).	62
Tabela 21. Charakterystyka pacjentów biorących udział w badaniach włączonych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa (Gelmon 2011, Kaufman 2015, Tutt 2010).	65
Tabela 22. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania olaparybu w monoterapii, raportowane w analizowanych badaniach (Gelmon 2011, Kaufman 2015, Tutt 2010).	67
Tabela 23. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (Hirst 2014).	74
Tabela 24. Skuteczność: przeżycie całkowite; OLP vs BRCAm PSR AOCs (Hirst 2014)	74
Tabela 25. Charakterystyka przeglądów systematycznych Marchetti 2012, Frampton 2015 i Wiggins 2015.	82
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (badania wtórne)	96
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne)	96
Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne i wtórne)	97
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne i wtórne).....	98
Tabela 30. Opis skali Jadad	101
Tabela 31. Ocena w skali Jadad – STUDY 19.....	101
Tabela 32. Ocena w skali Jadad – Liu 2014.....	101

Analiza efektywności klinicznej 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 33. Ocena w skali Jadad – Oza 2015.....	102
Tabela 34. Ocena w skali Jadad – Kaye 2012	102
Tabela 35. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych.....	103
Tabela 36. Ocena wiarygodności badań w skali NOS.....	104

Analiza efektywności klinicznej 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

II. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): 100

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Strategia wyszukiwania

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (badania wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	olaparib	2
2.	AZD2281	0
3.	AZD-2281	0
4.	AZD221	0
5.	KU-0059436	0
6.	KU0059436	0
7.	Lynparza	0
8.	azd 2281	0
9.	ku 005943	0
10.	ku 59436	0
11.	ku59436	0
12.	OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	2

Data wyszukiwania: 01.09.2015r.

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	olaparib	331
2.	"olaparib" [Supplementary Concept]	187
3.	AZD2281	341
4.	AZD-2281	336
5.	AZD221	331
6.	KU-0059436	8
7.	KU0059436	1

Analiza efektywności klinicznej 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

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
8.	Lynparza	333
9.	“azd 2281”	13
10.	“ku 005943”	0
11.	“ku 59436”	1
12.	ku59436	0
13.	(cyclopropylcarbonyl) 4 (2 fluoro 5 ((4 oxo 3, 4 dihydrophthalazin I yl) methyl) benzoyl) piperazine	0
14.	4 (3 (4 cyclopropanecarbonylpiperazine I carbonyl) 4 fluorobenzyl) 2h phthalazin I one	1
15.	4 ((3 ((4 (cyclopropylcarbonyl) I piperazinyl) carbonyl) 4 fluorophenyl) methyl) I (2h) phthalazinone	0
16.	4 ((3 ((4 (cyclopropylcarbonyl) piperazin I yl) carbonyl) 4 fluorophenyl) methyl) phthalazin I (2h) one	0
17.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	349

Data wyszukiwania: 01.09.2015r.

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	olaparib:ti,ab,kw	32
2.	AZD2281:ti,ab,kw	11
3.	AZD-2281:ti,ab,kw	0
4.	AZD221:ti,ab,kw	0
5.	KU-0059436:ti,ab,kw	0
6.	KU0059436:ti,ab,kw	1
7.	Lynparza:ti,ab,kw	0
8.	azd 2281:ti,ab,kw	0
9.	ku 005943:ti,ab,kw	0
10.	ku 59436:ti,ab,kw	0
11.	ku59436:ti,ab,kw	0

Analiza efektywności klinicznej 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

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
12.	(cyclopropylcarbonyl) 4 (2 fluoro 5 ((4 oxo 3, 4 dihydrophthalazin I yl) methyl) benzoyl) piperazine:ti,ab,kw	0
13.	4 (3 (4 cyclopropanecarbonylpiperazine I carbonyl) 4 fluorobenzyl) 2h phthalazin I one:ti,ab,kw	0
14.	4 ((3 ((4 (cyclopropylcarbonyl) I piperazinyl) carbonyl) 4 fluorophenyl) methyl) I (2h) phthalazinone:ti,ab,kw	0
15.	4 ((3 ((4 (cyclopropylcarbonyl) piperazin I yl) carbonyl) 4 fluorophenyl) methyl) phthalazin I (2h) one:ti,ab,kw	0
16.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	33

Data wyszukiwania: 01.09.2015r.

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'olaparib'/exp	1 505
2.	olaparib	1 539
3.	AZD2281	163
4.	'azd 2281'	416
5.	AZD221	0
6.	'ku 0059436'	115
7.	KU0059436	1
8.	Lynparza	19
9.	'azd 2281'	416
10.	'ku 005943'	0
11.	'ku 59436'	25
12.	ku59436	1
13.	(cyclopropylcarbonyl) 4 (2 fluoro 5 ((4 oxo 3, 4 dihydrophthalazin I yl) methyl) benzoyl) piperazine	0
14.	4 (3 (4 cyclopropanecarbonylpiperazine I carbonyl) 4 fluorobenzyl) 2h phthalazin I one	1
15.	4 ((3 ((4 (cyclopropylcarbonyl) I piperazinyl) carbonyl) 4 fluorophenyl) methyl) I (2h) phthalazinone	0

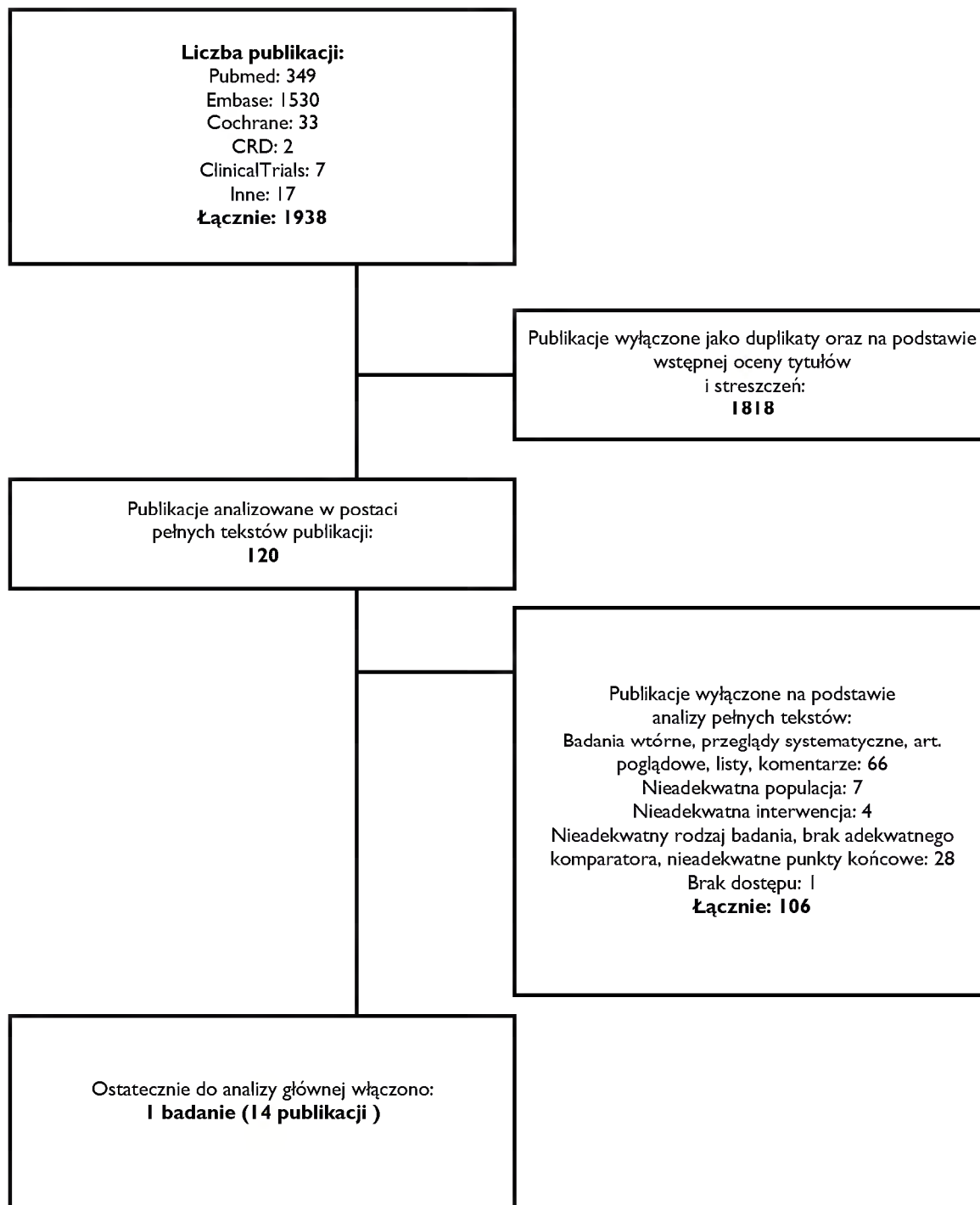
Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparab) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
16.	4 ((3 ((4 (cyclopropylcarbonyl) piperazin-1-yl) carbonyl) 4-fluorophenyl) methyl) phthalazin-1(2H)-one	0
17.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	1 549
18.	#17/EMBASE lim	1 530

Data wyszukiwania: 01.09.2015r.

12.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM):



Analiza efektywności klinicznej 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

12.3. Ocena w skali Jadad

Tabela 30. Opis skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
MAX	5

Tabela 31. Ocena w skali Jadad – STUDY 19

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1
WYNIK	5

Tabela 32. Ocena w skali Jadad – Liu 2014

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) 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

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1
WYNIK	3

Tabela 33. Ocena w skali Jadad – Oza 2015

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1
WYNIK	3

Tabela 34. Ocena w skali Jadad – Kaye 2012

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1

Pytanie	Liczba punktów
WYNIK	3

12.4. Wiarygodność obserwacyjnych badań kohortowych ocenianych w skali NOS

Tabela 35. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych

<p>Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające</p>	
Dobór pacjentów	<p>1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik</p> <p>a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *</p> <p>b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*</p> <p>c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy</p> <p>d) brak opisu</p>
	<p>2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik</p> <p>a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *</p> <p>b) dobrani w inny sposób</p> <p>c) brak opisu</p>
	<p>3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?</p> <p>a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *</p> <p>b) ustrukturyzowany wywiad *</p> <p>c) spontaniczne raportowanie</p> <p>d) brak opisu</p>
	<p>4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania</p> <p>a) tak *</p> <p>b) nie</p>
Czynniki zakłócające	<p>1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?</p> <p>a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *</p> <p>b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)</p>
Ocena efektów zdrowotnych	<p>1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?</p> <p>a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *</p> <p>b) łączenie rekordów (ang. rekord linkage) *</p> <p>c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów</p> <p>d) brak opisu</p>
	<p>2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?</p> <p>a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*</p> <p>b) nie</p>
	<p>3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?</p> <p>a) tak *</p> <p>b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *</p>

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

	c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
	d) nie podano

Tabela 36. Ocena wiarygodności badań w skali NOS

Badanie	Dobór pacjentów				Czynniki zakłócające		Ocena efektów zdrowotnych			Typ badania wg AOTMiT
	1	2	3	4	1	2	1	2	3	
Pytanie										
Audeh 2010	*	*	*	*	*	-	*	*	*	IIIB*
Tutt 2010	*	*	*	*	*	-	*	*	*	IIIB*

*Badanie kohortowe, sekwencyjne.

12.5. Ocena obiektywnej odpowiedzi na leczenie

Kryteria RECIST

Do badania włączano chore bez zmian chorobowych a także ze zmianami mierzalnymi i niemierzalnymi, w związku z czym odpowiednio zmodyfikowano kryteria RECIST. Chorobę mierzalną definiowano jako obecność ≥ 1 mierzalnej zmiany (najdłuższa średnica zmiany w obrazie spiralnej TK ≥ 10 mm lub ≥ 20 mm w konwencjonalnej TK, MRI lub przy braku wcześniejszego napromieniania). Wyjściowo (*baseline*) wymagana była identyfikacja maksymalnie 10 mierzalnych zmian (w tym maksymalnie 5 na jeden narząd), reprezentatywnych dla wszystkich zmian chorobowych, jako tzw. „zmian docelowych” (*target lesions*).

Poniżej (tabela) opisano kryteria RECIST stosowane w ocenie obiektywnej odpowiedzi guza w odniesieniu do zmian docelowych.

Rodzaj odpowiedzi (zmiany docelowe)	Kryteria RECIST
Odpowiedź całkowita (CR - Complete Response)	Całkowite zniknięcie obecnych wyjściowo zmian docelowych
Odpowiedź częściowa (PR - Partial Response)	Zmniejszenie o minimum 30% sumy największych wymiarów zmian docelowych względem wartości wyjściowej
Stabilizacja choroby (SD - Stable Disease)	Zmniejszenie zmian niewystarczające do stwierdzenia PR lub zwiększenie niewystarczające do stwierdzenia PD
Progresja choroby (PD - Progressive Disease)	Zwiększenie o przynajmniej 20% sumy największych wymiarów zmian docelowych względem najmniejszej sumy największych wymiarów zmian docelowych odnotowanej od momentu rozpoczęcia badania

Wszystkie inne zmiany chorobowe (lub zajęte obszary), niezakwalifikowane do zmian docelowych, określano jako „zmiany inne niż docelowe” (*non-target lesions*). Kryteria obiektywnej odpowiedzi dla zmian innych niż docelowe opisano poniżej (tabela).

Rodzaj odpowiedzi (zmiany inne niż docelowe)	Kryteria RECIST
Odpowiedź całkowita (CR - Complete Response)	Zniknięcie wszystkich występujących wyjściowo zmian innych niż docelowe
Odpowiedź niepełna / Stabilizacja choroby (IR - Incomplete Response / SD - Stable Disease)	Wciąż obecna ≥ 1 zmiana inna niż docelowa
Progresja choroby (PD - Progressive Disease)	Niejednoznaczna progresja – dotycząca tylko 1 zmiany lub większej liczby zmian; istotna klinicznie w opinii lekarza

Analiza efektywności klinicznej 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

Ponadto odnotowywano występowanie nowych zmian po włączeniu do badania. Obecność co najmniej jednej nowej zmiany klasyfikowano jako progresję choroby.

W tabeli poniżej opisano kryteria oceny „najlepszej odpowiedzi ogółem” wg RECIST.

Odpowiedź zmian poszczególnych kategorii			Odpowiedź ogółem
Zmiany docelowe	Zmiany inne niż docelowe	Nowe zmiany	
CR	CR	Nie	CR
CR	IR/SD	Nie	PR
PR	CR, IR/SD	Nie	PR
SD	CR, IR/SD	Nie	SD
PD	Dowolna	Tak lub nie	PD

Wystąpienie CR lub PR jako najlepszej odpowiedzi ogółem możliwe było wyłącznie u pacjentek włączonych do badania z chorobą mierzalną i PR. Potwierdzenie odpowiedzi w postaci CR lub PR następowało w czasie kolejnej oceny wg harmonogramu badania oraz po ≥ 4 tygodniach od momentu pierwszego spełnienia kryteriów odpowiedzi.

Źródło podane przez autorów badania: Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.

Kryteria GCIG

Zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami GCIG progresję lub nawrót choroby oceniano na podstawie postępującego wzrostu stężenia CA-125 w serii pomiarów w surowicy – w zależności od wyjściowego (przed wdrożeniem leczenia) stężenia CA-125 (tabela).

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

Źródło podane przez autorów badania: 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. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:419-23.