



**LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W
MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z
ZAAWANSOWANYM, NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB
NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O
NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB
PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE *BRCA***

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, wrzesień 2019

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU	7
STRESZCZENIE	8
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	18
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	18
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	18
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	19
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH.....	20
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	21
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	24
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	25
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	26
2.8. METODY EKSTRAKCYI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ.....	29
2.9. SYNTEZA DANYCH.....	30
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO.....	32
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	36
4.1. WSTĘP.....	36
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	37
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ	39
5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ	44
5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ	55
5.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ.....	61
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENEK Z PLATYNOWRAŻLIWYM, NAWROTOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ.....	64
6.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENEK Z PLATYNOWRAŻLIWYM, NAWROTOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ.....	68
6.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENEK Z PLATYNOWRAŻLIWYM, NAWROTOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ.....	80

6.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTEK Z PLATYNOWRAŻLIWYM, NAWROTOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ	86
6.4. EFEKTY KLINICZNE PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® ZAWIERAJĄCEGO OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH WZGLĘDEM PREPARATU W POSTACI KAPSULEK TWARDYCH W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTEK Z PLATYNOWRAŻLIWYM, NAWROTOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ.....	88
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU.....	93
7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU	93
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE	99
8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z DODATKOWYCH OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	99
9. DYSKUSJA.....	102
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	118
11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	122
12. BIBLIOGRAFIA.....	125
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW.....	135
14. ANEKS.....	139
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	139
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ	147
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO	148
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADAANIACH	149
14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z DODATKOWYCH OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	159
14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	160
14.7. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU	177
14.8. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)	198
14.9. OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS.....	200
14.10. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2	201
14.11. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADAANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY.....	204
14.12. TABELY POMOCNICZE.....	206
14.13. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU.	212
14.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	215

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
BRCA	ang. <i>Breast cancer susceptibility gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
CA-125	ang. <i>Carcinoma antigen 125</i> ; Antygen, glikoproteina występująca m.in. na powierzchni nowotworowo zmienionych komórkach jajnika; marker nowotworowy
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CR	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CT	ang. <i>Computed tomography</i> ; Tomografia komputerowa
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych opracowane przez <i>National Cancer Institute</i>
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG-PS	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status</i> ; Skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EQ-5D	ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
FACT	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów poddanych leczeniu przeciwnowotworowemu
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FIGO	fr. <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i> ; Międzynarodowa Federacja Lekarzy Położników i Ginekologów
GGN	Górna granica normy
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Ryzyko względne
HRR	ang. <i>Homologous recombination</i> ;

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Rekombinacja homologiczna - mechanizm naprawy podwójnych pęknięć helisy DNA
HRQoL	ang. <i>Health-related quality of life</i> ; Jakość życia warunkowana stanem zdrowia
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
IQR	ang. <i>Interquartile range</i> ; Przedział międzykwartylowy
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MRI	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MTD	ang. <i>Maximum tolerated dose</i> ; Maksymalna dawka tolerowana
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
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
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Przeżycie całkowite
ORR	ang. <i>Objective Response Rate</i> ; Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PARP	ang. <i>Poly (ADP-ribose) polymerase</i> ; Polimeraza poli(ADP-rybozy)
PFI	ang. <i>Platinum-free interval</i> ; Przedział czasu od zakończenia pierwszej terapii za pomocą związków platyny do wystąpienia progresji
PFS	ang. <i>Progression free survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji choroby
PFS2	Czas przeżycia do drugiej progresji choroby
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PR	ang. <i>Partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
QAPFS	ang. <i>Quality-adjusted progression-free survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby skorygowany o jakość
Q-TWIST	ang. <i>Quality-adjusted time without symptoms of disease and toxicity</i> ;

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Czas bez objawów choroby lub toksyczności leczenia skorygowany o jakość życia
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RD	ang. <i>Risk difference</i> ; Bezwzględna różnica między ryzykiem w grupie kontrolnej i ryzykiem w grupie eksperymentalnej
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
TFST	ang. <i>Time to first subsequent therapy or death</i> ; Czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu
TSST	ang. <i>Time to second subsequent therapy or death</i> ; Czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii lub zgonu
TWIST	ang. <i>Time without symptoms of disease and toxicity</i> ; Czas bez objawów choroby oraz toksyczności leczenia
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy, wykorzystywana m.in. w ocenie jakości życia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [173]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Nabłonkowy rak jajnika jest siódmym z kolei, najczęstszym nowotworem złośliwym wśród kobiet na świecie i stanowi główną przyczynę zgonów spośród nowotworów ginekologicznych [68], [180]. Duża śmiertelność wynika z faktu, że w 70% przypadków nowotwór ten jest wykrywany już w stadium zaawansowanym, w którym 5-letnie przeżycie wynosi tylko około 25% [178].

Raka jajnika, który stanowi najgorzej rokujący nowotwór ginekologiczny, można określić jako chorobę przewlekłą i nieuleczalną. U większości pacjentek proces chorobowy obejmuje następujące po sobie nawroty (wznowy) i coraz krótsze okresy wolne od objawów choroby, aż do momentu braku odpowiedzi na leczenie [182].

Nieuleczalność kolejnych wznów nowotworu znajduje odzwierciedlenie w strategii leczenia, którego celem, zarówno w przypadku nowo rozpoznanego, jak i nawrotowego, zaawansowanego nowotworu jest: utrzymanie i wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na chemioterapię, wydłużenie czasu przeżycia do wystąpienia progresji choroby oraz opóźnienie rozpoczęcia kolejnej chemioterapii i wynikających z niej obciążeń w postaci m.in. toksyczności. Poza osiągnięciem długotrwałej remisji, intencją leczenia jest także utrzymanie odpowiedniej jakości życia chorych warunkowanej stanem zdrowia [180].

Istnieje więc ogromna potrzeba opracowania i wdrożenia do lecznictwa dobrze tolerowanej terapii podtrzymującej, która poprzez indukowanie długotrwałej odpowiedzi na leczenie wydłuży czas przeżycia bez objawów progresji, a tym samym umożliwi zwiększenie odstępu czasu między kolejnymi schematami leczenia cytotoksycznego i ostatecznie - poprawi przeżycie całkowite.

Cel analizy klinicznej:

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb w formie tabletek powlekanych), w leczeniu podtrzymującym pacjentek z zaawansowanym (stadium III lub IV według Międzynarodowej Federacji Położników i Ginekologów; FIGO), nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Schemat PICO określony w ramach Analizy problemu decyzyjnego i uwzględniony w ramach niniejszego opracowania obejmuje:

(P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią:

- dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* lub/i *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny;
- dorosłe pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* lub/i *BRCA2*, po ≥ 2 liniach leczenia, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny;

(I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi podanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) w dawce 300 mg/2xdobę tj. 4 tabletki na dobę;

(C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. *comparison*):

- w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* lub/i *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny – brak aktywnego leczenia podtrzymującego (obserwacja/ stosowanie placebo);
- w populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* lub/i *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny – stosowanie olaparybu w postaci kapsułek twardych (produkt leczniczy Lynparza®);

(O) punkty końcowe (ang. *outcomes*) – wyniki z zakresu skuteczności klinicznej (czas przeżycia wolny od progresji choroby, czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii, czas przeżycia do drugiej progresji, czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii, czas przeżycia do przerwania leczenia, czas przeżycia całkowitego), jakości życia warunkowanej stanem zdrowia oraz profilu bezpieczeństwa (wystąpienie działań/ zdarzeń niepożądanych).

Metody:

- problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla wyboru komparatora zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [174],
- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [170], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [172] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [173],
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali NOS (badania prospektywne bez randomizacji lub badania retrospektywne) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2007 oraz programu StatsDirect 3.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie SOLO1, w którym oceniano efekty kliniczne olaparybu w postaci tabletek powlekanych stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (stadium III lub IV według FIGO), surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny [1]-[8];
- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie SOLO2, w którym oceniano efekty kliniczne olaparybu w postaci tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie leczenia i u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny [9]-[22];
- publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa olaparybu: ChPL Lynparza® [28], Streszczenie EPAR [29], ulotka FDA [30], baza Lareb [31], Yonemori 2016 [32]-[33], Shammo 2018 [34]-[35], Banerjee 2015 [36], Mateo 2016 [37]-[38], Molife 2012 [39], Liu 2018 [40];
- przeglądy systematyczne: Ma 2019 [41], Guo 2018 [42];
- badania nieopublikowane: [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49]-[50], [51], [52].

W analizie uwzględniono dodatkowo randomizowane badanie II fazy o akronimie Study19, w którym oceniano efekty kliniczne olaparybu w postaci kapsułek twardych stosowanego w leczeniu podtrzymującym u chorych z platynowrażliwym, nawrotowym, surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny [23]-[27].

Mimo, że wnioskowane wskazanie dla olaparybu, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego [174] dotyczy leczenia raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej u chorych z mutacją w genie *BRCA*, badania kliniczne włączone do niniejszej analizy tj. SOLO1, jak i SOLO2, w których uwzględniono pacjentki z niskozróżnicowanym,

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



surowiczym lub/i endometrialnym rakiem jajnika oraz mutacjami w genie dla *BRCA*, odpowiadają analizowanemu problemowi zdrowotnemu. Rak surowiczy stanowi dominujący typ histologiczny niskozróżnicowanego nowotworu jajnika pochodzenia nabłonkowego, z kolei typ endometrialny cechuje się histogenezą bardzo podobną do typu surowiczego [174]. Należy również podkreślić, że mutacje w genach dla *BRCA* występują tylko w nowotworach pochodzenia nabłonkowego. Populacja pacjentek kwalifikujących do leczenia olaparybem w ramach proponowanego programu lekowego, w praktyce nie jest szersza niż populacja chorych poddana ocenie w badaniu SOLO1 i SOLO2 pomimo braku ograniczenia do określonego typu histologicznego niskozróżnicowanego raka jajnika. Jednocześnie jest to populacja ograniczona tylko do pacjentek z nowotworem nabłonkowym (ze względu na obecność mutacji w *BRCA*), stąd też reprezentatywność populacji w ww. badaniach jest wysoka, a kryteria kwalifikacji do programu lekowego pozostają zgodne z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania olaparybu (tabletki) w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z niskozróżnicowanym rakiem jajnika, zarówno nowo zdiagnozowanym/ zaawansowanym/ nabłonkowym, jak i platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

WYNIKI:

Efektywność kliniczna olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny

Skuteczność kliniczna

Wyniki badania RCT o akronimie SOLO1 [1]-[8]] wykazały, że stosowanie olaparybu w dawce 300 mg/2xdobę względem placebo w leczeniu podtrzymującym po 1. linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym, rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, wiązało się z istotnym klinicznie i statystycznie:

- estymowanym wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu o 36,1 miesięcy,
- redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu w ocenie badaczy o 70% (HR=0,30; 95% CI: 0,23; 0,41; p<0,001, NNT=4),
- redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu w niezależnej ocenie centralnej o 72% (HR=0,28; 95% CI: 0,20; 0,39; p<0,001),
- wydłużeniem mediany czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 36,7 miesięcy,
- redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 70% (HR=0,30; 95% CI: 0,22; 0,40; p<0,001),
- redukcją ryzyka drugiej progresji lub zgonu o 50% (HR=0,50; 95% CI: 0,35; 0,72; p<0,001; NNT=7),
- redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 55% (HR=0,45; 95% CI: 0,32; 0,63; p<0,001, NNT=6).

W momencie wykonywania analizy przez autorów badania, w żadnej z grup nie została jeszcze osiągnięta mediana czasu przeżycia całkowitego (dojrzałość danych OS - 21%).

Zestawienie wyników badania SOLO1 z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej olaparybu w porównaniu do placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny [1].

Porównanie		Wynik*	Wartość p Parametr NNT [95% CI]^
Grupa badana Olaparyb	Grupa kontrolna Placebo/obserwacja	Olaparyb vs placebo	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana; 95% CI [miesiące])			
nie osiągnięto	13,8 [#] 14,1 [§]	HR=0,30 [0,23; 0,41] [#] HR=0,28 [0,20; 0,39] [§]	p<0,001; NNT=4 [3; 5] [#]
Wystąpienie progresji choroby lub zgonu w czasie 4 lat od rozpoczęcia leczenia (%)			
47%	89%	RR=0,52 [0,45; 0,60]**	p<0,05; NNT=3 [3; 3]

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Porównanie		Wynik*		Wartość p Parametr NNT [95% CI]^
Grupa badana Olaparyb	Grupa kontrolna Placebo/obserwacja	Olaparyb vs placebo		
Czas przeżycia do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii (mediana; 95% CI [miesiące])				
51,8	15,1	HR=0,30 [0,22; 0,40]		p<0,001
Czas przeżycia do drugiej progresji (mediana; 95% CI [miesiące])				
nie osiągnięto	41,9	HR=0,50 [0,35; 0,72]		p<0,001; NNT=7 [5; 21]
Czas przeżycia do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (mediana; 95% CI [miesiące])				
nie osiągnięto	40,7	HR=0,45 [0,32; 0,63]		p<0,001; NNT=6 [4; 13]
Czas przeżycia całkowitego				
nie osiągnięto	nie osiągnięto	HR=0,95 [0,60; 1,53]		p>0,05

*dane przedstawione w referencyjnej publikacji. **obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. #analiza przeprowadzona przez badaczy. &analiza przeprowadzona centralnie przez niezależny komitet. ^parametr NNT obliczono na podstawie danych dychotomicznych tj. liczby zdarzeń raportowanych dla całego okresu obserwacji.

Profil bezpieczeństwa

Olaparyb był ogólnie dobrze tolerowany, a obserwowane zdarzenia niepożądane były łatwe do przewidzenia i nie kumulowały się. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: nudności, zmęczenie/ astenia, wymioty, biegunka oraz anemia, które obserwowano istotnie częściej w grupie badanej poddanej terapii olaparybem. Anemia stanowiła również najczęstsze zdarzenie niepożądane o nasileniu 3-4. stopnia, niemniej większość raportowanych zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia i nie prowadziła do wycofania chorych z badania. Toksyczność leczenia była w większości przypadków opanowywana dzięki modyfikacji dawkowania, a częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była relatywnie niska.

Zestawienie wyników badania SOLO1 z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania olaparybu w porównaniu do placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny [1].

Porównanie		Wynik**		Wartość p Parametr NNH**
Grupa badana Olaparyb	Grupa kontrolna Placebo	Olaparyb vs placebo		
Wystąpienie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) – n (%)				
98%	92%	RR=1,07 [1,02; 1,14]		p<0,05; NNH=16 [8; 47]
Wystąpienie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia – n (%)				
39%	18%	RR=2,13 [1,46; 3,17]		p<0,05; NNH=4 [3; 8]
Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych – n (%)				
21%	12%	RR=1,72 [1,04; 2,89]		p<0,05; NNH=11 [6; 130]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania – n (%)				
12%	2%	RR=5,00 [1,67; 15,28]		p<0,05; NNH=10 [7; 24]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki – n (%)				
28%	3%	RR=9,25 [3,65; 24,06]		p<0,05; NNH=3 [3; 5]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania dawkowania – n (%)				
52%	17%	RR=3,07 [2,09; 4,61]		p<0,05; NNH=2 [2; 3]
Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem – n (%)				
0%	0%	-		-

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wpływ leczenia na jakość życia

W odniesieniu do zmiany jakości życia warunkowanej stanem zdrowia pacjentek w czasie badania SOLO1, wykazano brak istotnej klinicznie różnicy między grupami, co przy dłuższej ekspozycji chorych na olaparyb niż w przypadku podawania placebo wskazuje, że **aktywne leczenie zapewnia nie tylko unikalnie dłuższe przeżycie bez progresji choroby ale także utrzymanie w tym czasie dobrej jakości życia.**

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Efektywność kliniczna olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie BRCA1 i/lub BRCA2, które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie leczenia i u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny

Skuteczność kliniczna

Wyniki badania RCT o akronimie SOLO2 [9]-[22] wskazały, że stosowanie olaparybu w dawce 300 mg/2xdobę względem placebo w leczeniu podtrzymującym po co najmniej 2 liniach leczenia u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, wiązało się z istotnym klinicznie i statystycznie:

- wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w ocenie badaczy o 13,6 miesięcy,
- redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu w ocenie badaczy o 70% (HR=0,30; 95% CI: 0,22; 0,41; NNT=4),
- wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w niezależnej ocenie centralnej o 24,7 miesięcy,
- redukcją ryzyka progresji lub zgonu w niezależnej ocenie centralnej o 75% (HR=0,25; 95% CI: 0,18; 0,35; p<0,0001; NNT=4),
- wydłużeniem mediany czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 20,8 miesięcy,
- redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 72% (HR=0,28; 95% CI: 0,21; 0,38; p<0,0001; NNT=4),
- redukcją ryzyka drugiej progresji lub zgonu o 50% (HR=0,50; 95% CI: 0,34; 0,72; p<0,0002; NNT=8),
- redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu o 63% (HR=0,37; 95% CI: 0,26; 0,53; p<0,0001; NNT=4),
- wydłużeniem mediany czasu do zakończenia leczenia lub wystąpienia zgonu o 13,8 miesięcy
- redukcją ryzyka zakończenia leczenia lub zgonu o 69% (HR=0,31; 95% CI: 0,23; 0,42; p<0,0001).

W momencie wykonywania analizy przez autorów badania, w żadnej z grup nie została jeszcze osiągnięta mediana czasu przeżycia całkowitego.

Zestawienie wyników badania SOLO2 z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej olaparybu w porównaniu do placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny [9].

Porównanie		Wynik*		Wartość p Parametr NNT^
Grupa badana Olaparyb	Grupa kontrolna Placebo/obserwacja	Olaparyb vs placebo		
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana; 95% CI [miesiące])				
19,1 [#] 30,2 [§]	5,5 [#] 5,5 [§]	HR=0,30 [0,22; 0,41] [#] HR=0,25 [0,18; 0,35] [§]		p<0,0001; NNT=4 [4; 7] [#] NNT=4 [3; 6] [§]
Czas przeżycia do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii (mediana; 95% CI [miesiące])				
27,9	7,1	HR=0,28 [0,21; 0,38]		p<0,0001; NNT=4 [3; 5]
Czas przeżycia do drugiej progresji (mediana; 95% CI [miesiące])				
nie osiągnięto	18,4	HR=0,50 [0,34; 0,72]		p<0,0002; NNT=8 [4; 54]
Czas przeżycia do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (mediana; 95% CI [miesiące])				
nie osiągnięto	18,2	HR=0,37 [0,26; 0,53]		p<0,0001; NNT=4 [3; 8]
Czas przeżycia całkowitego (mediana; 95% CI [miesiące])				
nie osiągnięto	nie osiągnięto	HR=0,80 [0,50; 1,31]		p=0,43
Czas do zakończenia leczenia lub zgonu (mediana; 95% CI [miesiące])				
19,4	5,6	HR=0,31 [0,23; 0,42]		p<0,0001

*dane przedstawione w referencyjnej publikacji. [#]analiza przeprowadzona przez badaczy. [§]analiza wrażliwości przeprowadzona centralnie przez niezależny komitet. [^]parametr NNT obliczano na podstawie danych dychotomicznych tj. liczby zdarzeń raportowanych dla całego okresu obserwacji.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Profil bezpieczeństwa

Wykazano, że ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu 1-2 stopnia było ogółem o 20% niższe w grupie badanej otrzymującej olaparyb w porównaniu do placebo. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 1-2. stopnia w obu grupach należały: nudności, zmęczenie/ astenia, wymioty oraz biegunka, niemniej działania te występowały istotnie częściej w grupie badanej. Ww. zdarzenia niepożądane występowały na wczesnym etapie leczenia tj. najczęściej w czasie pierwszych 3 miesięcy terapii, a następnie ulegały samoograniczeniu. Częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia była dwukrotnie wyższa w grupie badanej, jakkolwiek wskaźnik ten był ogólnie niski w obu grupach, a do najczęściej raportowanych należały anemia, zmęczenie oraz neutropenia, z czego tylko anemia występowała istotnie częściej w ramieniu olaparybu względem placebo.

Niska częstość przerywania terapii olaparybem z powodu zdarzeń niepożądanych sugeruje, że toksyczność leczenia u większości pacjentek była możliwa do opanowania dzięki modyfikacji dawkowania.

Zestawienie wyników badania SOLO2 z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania olaparybu w porównaniu do placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny [9].

Porównanie		Wynik**	Wartość p Parametr NNT/ NNH**
Grupa badana Olaparyb	Grupa kontrolna Placebo	Olaparyb vs placebo	
Wystąpienie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu 1-2 stopnia – n (%)			
62%	77%	RR=0,80 [0,69; 0,94]	p<0,05; NNT=7 [4; 26]
Wystąpienie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia – n (%)			
36,4%	18,2%	RR=2,00 [1,29; 3,19]	p<0,05; NNH=5 [3; 13]
Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych – n (%)			
18%	8%	RR=2,22 [1,11; 4,58]	p<0,05; NNH=10 [5; 68]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania – n (%)			
11%	2%	RR=5,33 [1,44; 20,31]	p<0,05; NNH=11 [7; 35]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki – n (%)			
25%	3%	RR=8,29 [2,87; 24,80]	p<0,05; NNH=4 [3; 6]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania dawkowania – n (%)			
45%	18%	RR=2,48 [1,62; 3,91]	p<0,05; NNH=3 [2; 6]
Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem – n (%)			
<1%	0%	OR _{Peto} =4,52 [0,07; 285,7]	>0,05

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wpływ leczenia na jakość życia

Analiza jakości życia warunkowanej stanem zdrowia u pacjentek włączonych do badania SOLO2 wskazała, że **istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji dzięki terapii olaparybem zostało osiągnięte bez znaczącego obciążenia długotrwałym leczeniem i wpływu jego toksyczności na jakości życia chorych**. Co więcej, leczenie podtrzymujące olaparybem wiązało się również z dodatkowymi korzyściami klinicznymi w postaci:

- istotnego wydłużenia o 6,68 miesięcy czasu przeżycia dobrej jakości i wolnego od progresji,
- istotnego wydłużenia o 7,33 miesiące czasu przeżycia bez progresji choroby oraz toksyczności leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej [9]-[10].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Efekty kliniczne olaparybu w postaci tabletek powlekanych względem olaparybu podawanego w postaci kapsułek twardych w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących efekty kliniczne olaparybu podawanego w postaci tabletek powlekanych względem leku stosowanego w formie kapsułek twardych w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1/2*, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny. Zidentyfikowano badanie RCT II fazy o akronimie Study19 oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania olaparybu w postaci kapsułek względem placebo we wnioskowanej populacji pacjentek [23]-[27].

Randomizowane badanie III fazy o akronimie SOLO2 zostało zaprojektowane i przeprowadzone w celu prospektywnego potwierdzenia wyników badania Study19, w którym u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, surowicznym rakiem jajnika wykazano istotne korzyści kliniczne w wyniku leczenia podtrzymującego za pomocą olaparybu podawanego w dawce 400 mg/2xdobę w postaci kapsułek. W związku z powyższym, wykonanie porównania pośredniego w oparciu o wyniki ww. badań było nieuzasadnione metodologicznie.

W obydwu badaniach osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy w odniesieniu do istotnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji oraz obserwowano podobne wyniki w zakresie oceny bezpieczeństwa zastosowanej terapii. Niemniej, wyniki oceny efektywności klinicznej olaparybu raportowane w badaniu SOLO2 oraz Study19 nie dają się bezpośrednio porównać, ponieważ olaparyb stosowany w postaci tabletek w dawce 300 mg/3xdobę w badaniu SOLO2 nie jest biorównoważny względem olaparybu w kapsułkach podawanego w dawce 400 mg/2x dobę w badaniu Study19 [37]-[38], [184].

Uwzględniając zastosowanie olaparybu podawanego w różnej postaci farmaceutycznej oraz różnych dawkach dobowych, wyniki dużego badania SOLO2 potwierdzają istotne korzyści kliniczne związane z zastosowaniem olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, które pierwotnie zaobserwowano w badaniu II fazy – Study19, a jednocześnie **zastosowanie formy tabletek i 4-krotne zmniejszenie liczby przyjmowanych doustnych postaci leku w czasie doby względem kapsułek przyczynia się do znaczącego zwiększenia komfortu leczenia.** Dodatkowo – olaparyb w postaci tabletek, w przeciwieństwie do postaci kapsułkowej, nie wymaga reżimu dietetycznego (przyjmowania leku co najmniej 1 godz. po posiłku i powstrzymania się od jedzenia przez co najmniej 2 godz. od przyjęcia leku), co przyczynia się do poprawy *compliance*.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa olaparybu:

Na podstawie danych z publikacji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa olaparybu, można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa leku, którego stosowanie wiąże się z wystąpieniem najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilonych, przewidywalnych i nie ulegających kumulacji działań niepożądanych, zazwyczaj możliwych do opanowania za pomocą odpowiednich interwencji wspomagających, modyfikacji dawkowania lub wręcz samoograniczających się z czasem. Jednocześnie, znamienne korzyści kliniczne wynikające z zastosowanego leczenia, w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji i opóźnienia kolejnego cyklu chemioterapii, przewyższają ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych [32]-[33], [36], [37]-[38], [39], [40].

Dodatkowe opracowania (badania) wtórne:

Wyniki uwzględnionych przeglądów systematycznych potwierdzają wysoką skuteczność kliniczną leczenia opartego na olaparybie w zaawansowanych nowotworach litych, w tym nabłonkowym raku jajnika, a jednocześnie wyniki raportowane w subpopulacji chorych z mutacjami w genie *BRCA1* lub *BRCA2* wskazują, że pacjenci ci odnoszą największe korzyści kliniczne z zastosowanej terapii [41], [42].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Wnioski z analizy klinicznej:

Zastosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na pochodnych platyny (badanie SOLO1) wiązało się z uzyskaniem bezprecedensowych korzyści klinicznych w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji o ponad 3 lata względem braku aktywnego leczenia (podawanie placebo/ obserwacja). W chwili wykonywania analizy, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji nie została osiągnięta w grupie badanej, a korzyści kliniczne utrzymywały się po zakończeniu 2-letniego okresu leczenia. Co więcej, wysoki odsetek pacjentek żyjących bez progresji w okresie 4 lat od rozpoczęcia leczenia wynoszący 53% sugeruje, że u niektórych chorych możliwe jest wyleczenie. Dane z zakresu przeżycia całkowitego były niedojrzałe (w żadnej z grup nie osiągnięto mediany OS), niemniej można przypuszczać, że znacząco dłuższy czas do wystąpienia progresji, a tym samym późniejsze rozpoczęcie kolejnej chemioterapii oraz istotnie niższe ryzyko drugiej progresji w wyniku leczenia olaparybem przełożą się na długość życia pacjentek.

Olaparyb cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, pozostającym bez istotnego wpływu na jakość życia chorych warunkowaną stanem zdrowia w czasie długotrwałego leczenia podtrzymującego [1]-[8].

Obserwacje te znalazły odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych z zakresu leczenia raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej opracowane przez *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), w których olaparyb jest zalecany w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu całkowitej lub częściowej remisji na pierwszoliniowe leczenie u pacjentek z mutacją *BRCA1* lub/i *BRCA2* [183], a także w wytycznych opracowanych przez *National Cancer Institute* (NCI) w 2018 roku [190].

Również brytyjska agencja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) w sierpniu 2019 roku wydała pozytywną rekomendację dla stosowania olaparybu w leczeniu zaawansowanego, nabłonkowego, niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej u pacjentek z mutacją w genie *BRCA*, które uzyskały odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na pochodnych platyny. Ekspertki kliniczni NICE określili efekty kliniczne leczenia olaparybem jako imponującą poprawę czasu wolnego od progresji, ekstremalnie obiecujące i bezprecedensowe w leczeniu raka jajnika, oraz podkreślili, że zastosowanie olaparybu na wcześniejszych etapach leczenia pozwala na osiągnięcie największych korzyści klinicznych i może wiązać się z potencjalnym wyleczeniem choroby [76].

Nadrzędnym celem leczenia nowo rozpoznanego, zaawansowanego raka jajnika jest osiągnięcie długotrwałej remisji, jakkolwiek statystyki wskazują, że u około 70% chorych nastąpi nawrót choroby w czasie 3 lat. Z kolei wyniki badania SOLO1 (oszacowania na podstawie krzywych Kaplana-Meiera) wskazały, że po 1. roku od rozpoczęcia leczenia progresja choroby lub zgon nastąpi u 49% chorych z grupy kontrolnej oraz 12% chorych w grupie badanej. Olaparyb dzięki zapewnieniu unikalnie długiego czasu przeżycia wolnego od progresji stanowi ukierunkowane leczenie odpowiadające na niezaspokojone potrzeby medyczne w zakresie leczenia raka jajnika u pacjentek z mutacjami w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, a więc mogących odnieść największe, długotrzymujące się korzyści kliniczne. Zastosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię 1. linii opartą na pochodnych platyny może zapewnić długi czas przeżycia bez progresji choroby i utrzymanie jego dobrej jakości u większego odsetka chorych w porównaniu z terapią olaparybem rozpoczętą po co najmniej 2 wcześniejszych liniach chemioterapii. Co więcej, zastosowanie olaparybu już po chemioterapii 1. linii stwarza bezprecedensową szansę uzyskania długotrwałej remisji choroby/ potencjalnego wyleczenia.

Stosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genach *BRCA1/2*, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny (badanie SOLO2) prowadziło do istotnego wydłużenia

czasu przeżycia wolnego od progresji względem grupy kontrolnej stosującej placebo, a tym samym wpłynęło na znamienne wydłużenie czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu, jak i znacznie późniejszym wystąpieniem drugiej progresji i koniecznością zastosowania drugiego kolejnego leczenia. Podobne, jak w badaniu SOLO1, obserwowane zdarzenia niepożądane były najczęściej nieznacznie/umiarkowanie nasilone i możliwe do opanowania dzięki modyfikacji dawkowania, o czym świadczy relatywnie niski odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu jego nietolerancji. Co więcej, długotrwała terapia podtrzymująca u chorych, które były wcześniej intensywnie leczone (≥ 2 linie chemioterapii) nie stanowiła dodatkowego obciążenia wpływającego na jakość życia warunkowaną stanem zdrowia. Wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji i konieczności rozpoczęcia kolejnych terapii przebiegało więc jednocześnie z utrzymaniem dobrej jakości życia pacjentek.

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej opublikowane przez *National Cancer Institute* (NCI) [190], *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [183], a także *European Society for Medical Oncology* (ESMO) oraz *European Society of Gynaecological Oncology* [185] potwierdzają efektywność kliniczną i zasadność stosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny po ≥ 2 liniach leczenia (poziom dowodów naukowych – I; siła rekomendacji – A [185]).

W badaniu SOLO2 [9]-[22] potwierdzono w wiarygodny sposób znamienne korzyści kliniczne z leczenia podtrzymującego olaparybem w nowej postaci farmaceutycznej u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym, rakiem jajnika, jakie pierwotnie obserwowano w wyniku podawania leku w postaci kapsułek w ramach badania II fazy Study19 [23]-[27], zarówno w odniesieniu do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji, jak i opóźnienia konieczności podjęcia kolejnych terapii, przy zachowaniu dobrej jakości życia chorych warunkowanej stanem zdrowia. Co więcej, zastosowanie olaparybu w postaci tabletek w dawce 300 mg/2xdobę (po 2 tabletki po 150 mg) umożliwiło redukcję liczby stosowanych doustnych form leku z 16 kapsułek do 4 tabletek w ciągu doby, co przekłada się na znaczne zmniejszenie obciążenia terapią, a tym samym potencjalne zwiększenie stopnia przestrzegania zasad leczenia i reżimu związanego z przyjmowaniem leków (*compliance*), ale także wynikającą z większego komfortu leczenia potencjalną poprawę jakości życia, tak ważną w przypadku długotrwałej terapii nawrotowego raka jajnika.

W związku z powyższym, zasadne wydaje się umożliwienie pacjentkom z nawrotem choroby, podjęcia terapii podtrzymującej olaparybem w postaci tabletek powlekanych w ramach programu lekowego, obok realizowanego obecnie leczenia opartego na podawaniu olaparybu w postaci kapsułek twardych, jednocześnie bez dodatkowego wpływu na budżet płatnika publicznego.

Podsumowując, leczenie podtrzymujące olaparybem w dawce 300 mg/2xdobę u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (stadium III-IV według FIGO) rakiem jajnika, jak i u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, z mutacją w genie *BRCA*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny zapewnia bezprecedensowe, imponujące i ekstremalnie obiecujące (według NICE) wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby, jak i znaczące odsunięcie w czasie konieczności podjęcia kolejnego leczenia wraz z niższym ryzykiem wystąpienia drugiej progresji lub zgonu, umożliwiając jednocześnie utrzymanie dobrej jakości życia chorych. Istotne korzyści kliniczne w wyniku terapii olaparybem w obu analizowanych populacjach pacjentek, łącznie z potencjalną szansą długotrwałej remisji/ potencjalnego wyleczenia w przypadku wdrożenia terapii tuż po 1. linii chemioterapii, znacznie przewyższają ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych oraz wydają się stanowić punkt zwrotny w leczeniu tego nowotworu.

Zestawienie wartości median czasu przeżycia wolnego od progresji choroby raportowane w badaniu SOLO1 oraz SOLO2 (wynoszące odpowiednio 36,1 miesiący i 13,6 miesiący) uwidacznia zasadność stosowania olaparybu już po 1. linii chemioterapii i zmaksymalizowanie możliwych do osiągnięcia korzyści klinicznych z zastosowanej terapii. Co istotne, ze względu na unikalne zwiększenie czasu przeżycia wolnego od progresji, zastosowanie

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



olaparybu już po 1. linii chemioterapii pozwoli na zmniejszenie odsetka osób leczonych z powodu nawrotu choroby.

Leczenie za pomocą olaparybu w postaci tabletek powlekanych stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentek z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, jak i nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, w zakresie:

- **zapewnienia od najwcześniejszych epatów leczenia możliwie najskuteczniejszej terapii, która zapewnia wysoki wskaźnik przeżycia po upływie 4 lat od rozpoczęcia leczenia i 2 lat od zakończenia terapii, sugerujących, że w niektórych przypadkach może nastąpić trwała remisja/ wyleczenie,**
- **utrzymania długotrwałej odpowiedzi na leczenie i wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji, a także opóźnienia kolejnych chemioterapii, w sytuacji, gdy całkowite wyleczenie choroby jest niemożliwe,**
- **niskiej toksyczności, która nie ulega kumulacji i dobrej tolerancji długotrwałego leczenia,**
- **komfortu stosowania i zmniejszenia obciążenia terapią.**

Olaparyb będący pierwszym lekiem ukierunkowanym związanym z genomowym biologicznym czynnikiem predykcyjnym tj. mutacją *BRCA*, stanowi przełom w leczeniu zaawansowanego raka jajnika. W związku z powyższymi udokumentowanymi korzyściami, leczenie podtrzymujące olaparybem w postaci tabletek powlekanych u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej i mutacją genu *BRCA* powinno być dostępne jako świadczenie gwarantowane w ramach programu lekowego, nie tylko w przypadku nawrotu choroby, ale już po pierwszej linii leczenia.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb), w formie tabletek powlekanych, w leczeniu podtrzymującym pacjentek z zaawansowanym (stadium III lub IV według FIGO), nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genach *BRCA1/2*, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [170] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [173].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),

- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytocznych Oceny Technologii Medycznych [170] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),

- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*,
- *European Medicines Agency (EMA)*,
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 28 listopada 2019 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci przeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano

indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 25 września 2019 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Kryteria włączenia badań pierwotnych

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią:
 - dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (stadium III lub IV według FIGO) rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym

rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny;

- dorosłe pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, po ≥ 2 liniach leczenia, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny;
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi podanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w ramach leczenia podtrzymującego, w dawce zgodnej z określoną w Charakterystyce produktu leczniczego;
- (C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. *comparison*), którą stanowią:
 - w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny – brak aktywnego leczenia podtrzymującego (obserwacja/stosowanie placebo);
 - w populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny – stosowanie olaparybu w postaci kapsułek twardych (produkt leczniczy Lynparza®);
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*):
 - badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a dla dodatkowej oceny bezpieczeństwa także opisy/ serie przypadków);
 - badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów;
 - badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim,
 - badania przeprowadzone na ludziach.

W przypadku nieznaalezienia badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) efektów klinicznych interwencji wnioskowanej (olaparyb, tabletki) względem aktywnego komparatora (olaparyb w postaci kapsułek) w populacji chorych z nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, poszukiwano randomizowanych badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora (tj. badań oceniających efekty stosowania olaparybu w tabletkach, niezależnie

od interwencji w grupie kontrolnej oraz analogicznych (pod względem populacji i interwencji w grupie kontrolnej) badań dotyczących zastosowania olaparybu w kapsułkach.

Kryteria włączenia opracowań wtórnych

- (P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią:
 - dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (stadium III lub IV według FIGO) rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny;
 - dorosłe pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, po ≥ 2 liniach leczenia, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny;
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi podanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w ramach leczenia podtrzymującego, w dawce zgodnej z określoną w Charakterystyce produktu leczniczego;
- (C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. *comparison*), którą stanowią:
 - brak aktywnego leczenia podtrzymującego (obserwacja/stosowanie placebo);
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*):
 - opracowania o cechach przeglądu systematycznego (zawierające m.in. sformułowanie pytania badawczego, wyszukiwanie literatury w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej);
 - meta-analizy, raporty HTA i analizy zbiorcze;
 - badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów;
 - badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim,
 - badania przeprowadzone na ludziach.

W przypadku braku identyfikacji opracowań wtórnych spełniających wszystkie kryteria włączenia do Analizy klinicznej w zakresie oceny skuteczności interwencji wnioskowanej, zdecydowano o włączeniu do niniejszej Analizy opracowań wtórnych, opartych na badaniach pierwotnych niespełniających kryteriów włączenia w zakresie populacji i interwencji, tj. badań, w których olaparyb stosowano:

- w postaci tabletek powlekanych lub kapsułek,
- w monoterapii lub skojarzeniu,
- w leczeniu raka jajnika, a także innych nowotworów litych,
- w porównaniu z placebo lub interwencją farmakologicznie czynną,

pod warunkiem, że w ww. opracowaniach wtórnych uwzględniono także badania dotyczące oceny skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa stosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych, w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z wnioskowanych populacji

W analizie skuteczności klinicznej nie będą brane pod uwagę publikacje:

- dotyczące badań pierwotnych, w których olaparyb podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej,
 - w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, a także w innych wskazaniach (m.in. leczeniu raka piersi), ale wyniki przedstawiano łącznie dla różnych wskazań,
 - w leczeniu innym niż podtrzymujące,
 - w postaci kapsułek,
 - w skojarzeniu z inną terapią przeciwnowotworową (ze względu na rejestrację olaparybu tylko do stosowania w monoterapii),
 - w populacji pacjentek w wieku poniżej 18. roku życia,
- dotyczące badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
 - oceniających efektywność kosztową,
 - przeprowadzonych na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach *in vitro*,
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analazy, analizy zbiorczej lub raportu HTA),
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych zdarzeń niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji zdarzeń niepożądanych uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, a w przypadku braku takich badań korzystano ze źródeł informacji, takich jak:

- agencja EMA (ang. *European Medicines Agency*), publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- amerykańska agencja FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

Ocena profilu bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w postaci tabletek w leczeniu podtrzymującym po dwóch i więcej liniach chemioterapii została rozszerzona z uwzględnieniem populacji pacjentek stosujących lek w postaci kapsułek. Ponadto, ocena bezpieczeństwa stosowania olaparybu w postaci tabletek została poszerzona w oparciu o badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy klinicznej, zidentyfikowane w trakcie przeszukiwania medycznych baz danych i uwzględniające oprócz chorych z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej również pacjentów z różnymi typami nowotworów litych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz tytuły i abstrakty badań, na podstawie których opracowano listę publikacji wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji publikacji z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań

przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTURA]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań pierwotnych i wtórnych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%), a niezgodność rozwiązano w drodze konsensusu.

Wyselekcjonowane badania pierwotne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonane będzie zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [170].

2.7.1. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [170], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [176] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak” lub „nie”, a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak”. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak” lub „częściowo tak”, należy przyjąć odpowiedź „nie”. Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);

- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [176].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [176].

2.7.2. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniane będą pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badania klinicznych z randomizacją, przeprowadzona będzie ocena wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [170], [172]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne

kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [172].

Ocena wiarygodności badania jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [189].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [170]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.12. Tabele pomocnicze).

2.7.3. WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA WYNIKÓW

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
 - charakterystykę interwencji,
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
 - okres obserwacji,
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang. *standard deviation*) lub błędu standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz

z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

Dla zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie parametrów względnych: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto (OR_{Peto}) oraz parametru bezwzględnego (ang. *Risk Difference*, RD) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*).

O istotności statystycznej wyniku wnioskowano, gdy zarówno parametr względny, jak i bezwzględny dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami osiągnął poziom istotności statystycznej ($p < 0,05$). W takich przypadkach obliczano parametry NNT/NNH wraz z 95% przedziałem ufności: dla pozytywnych punktów końcowych NNT (ang. *Number Needed to Treat*) określał liczbę osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie, a NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego. Dla negatywnych punktów końcowych parametr NNT określał liczbę osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji, natomiast NNH - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji. Zaokrąglenie parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół [175].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości różnicy średnich ważonych (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p .

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI)

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2007 oraz programu StatsDirect 3.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie podtrzymujące pacjentek z rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej) pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki i epidemiologii choroby, a także wytycznych postępowania terapeutycznego oraz opis wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [174].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią:

- dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika (stadium III-IV według FIGO) o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny;
- dorosłe pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, które otrzymały ≥ 2 linie leczenia i u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny.

Należy zaznaczyć, że stopień zaawansowania w przypadku pierwszej populacji chorych odnosi się do wszystkich 3 rodzajów raka, tj. raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej, podczas gdy stopień zróżnicowania histologicznego dotyczy tylko raka jajnika.

Nabłonkowy rak jajnika jest nowotworem złośliwym stanowiącym w przybliżeniu około 90% przypadków pierwotnych nowotworów złośliwych tego narządu i stanowi bardzo heterogenną grupę guzów, obejmującą raki surowicze, śluzowe, endometrialne, jasnokomórkowe lub wywodzące się z nabłonka przejściowego. Raka surowiczego oraz raka endometrialnego cechuje niski stopień zróżnicowania histologicznego. Podobne pochodzenie, podobieństwo histologiczne, cechy molekularne, objawy kliniczne i przebieg raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, wskazują, że mogą one stanowić warianty tego samego nowotworu.

Zarówno w przypadku raka nowo zdiagnozowanego jak i nawrotowego, zapisy w uzgodnionym programie lekowym ograniczają mutacje *BRCA1* lub *BRCA2* do wariantów patogennych (o udowodnionym wpływie na zwiększenie ryzyka zachorowania na nowotwór) lub prawdopodobnie patogennych, co oznacza, że do leczenia olaparybem nie będą kwalifikowane pacjentki z mutacją niepatogenną (neutralną tj. nie zwiększającą ryzyka wystąpienia raka) [174].

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), spośród nowotworów złośliwych narządów płciowych kobiet rak jajnika stanowił drugą przyczynę zachorowań (po raku trzonu macicy) oraz czwartą przyczynę zgonów wśród wszystkich nowotworów złośliwych występujących u kobiet w Polsce w 2012 roku. Według danych KRN łączna liczba zachorowań na raka jajnika w 2016 roku w Polsce wynosiła 3 717, natomiast liczba zgonów - 3 639. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka jajnika w 2016 roku wyniósł 10,92/ 100 000 kobiet, natomiast zgonów 6,38/ 100 000. Szczególną grupę chorych z rakiem jajnika stanowią pacjentki z mutacjami w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u których rokowanie jest lepsze niż w przypadku osób bez mutacji w tym genie, ze względu na większą wrażliwość na chemioterapię zawierającą związki platyny. Niemniej, rak jajnika pozostaje najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym; szacuje się, że u około 70% chorych na raka jajnika dochodzi do wznowy choroby [174].

Z uwagi na niekorzystne rokowanie w przypadku pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika, szczególnie w stadium zaawansowanym i o niskim stopniu zróżnicowania histologicznego, konieczne jest dalsze poszukiwanie i wdrażanie nowych terapii wydłużających przeżycie bez progresji choroby i z uwagi na przewlekły charakter choroby - zapewniających odpowiednią jakość życia pacjentek.

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi stosowanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®), w monoterapii, w ramach leczenia podtrzymującego.

Olaparyb jest silnym inhibitorem enzymów z rodziny polimeraz poli-ADP-rybozy (PARP-1, PARP-2 i PARP-3), koniecznych do naprawy pęknięć pojedynczych nici DNA. W wyniku przyłączenia olaparybu do miejsca aktywnego polimerazy związanej z DNA, następuje stabilizacja kompleksu PARP-DNA, a brak możliwości odłączenia enzymu od łańcucha DNA blokuje dalszy proces jego naprawy. W czasie procesu replikacji, zablokowanie kompleksu PARP-DNA prowadzi do pęknięć obu nici DNA. Mechanizmem naprawy pęknięć podwójnej helisy DNA jest precyzyjna rekombinacja homologiczna (ang. *homologous recombination repair; HRR*) uwarunkowana obecnością funkcjonalnych białek BRCA1 lub BRCA-2. W przypadku ich braku spowodowanego mutacjami i tym samym brakiem możliwości naprawy pęknięć DNA na drodze rekombinacji homologicznej, w komórce uruchamiane są alternatywne i podatne na błędy szlaki napraw, co skutkuje niestabilnością genomu, nagromadzeniem mutacji do poziomu uniemożliwiającego prawidłowe funkcjonowanie i ostatecznie – obumarciem komórek nowotworowych, które wykazują większą liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Olaparyb będący inhibitorem PARP wykazuje wysoką aktywność w komórkach guza ze złośliwymi mutacjami w genie *BRCA1* lub *BRCA2* i brakiem w pełni funkcjonalnego szlaku HRR, prowadząc do pogłębienia genetycznej niestabilności i sprzyjając apoptozie komórek nowotworowych [28], [43].

(C) Komparatory (ang. *comparison*) – technologie opcjonalne stanowią:

- w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (stadium III-IV według FIGO) rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny – brak aktywnego leczenia podtrzymującego (obserwacja/stosowanie placebo);
- w populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny – stosowanie olaparybu w postaci kapsułek twardych (produkt leczniczy Lynparza®).

Stosowanie olaparybu w postaci kapsułek twardych (50 mg) jest aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego, platynowrażliwego, zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.

Podstawowymi kryteriami włączenia do programu są: histologiczne rozpoznanie surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; obecność mutacji w genie *BRCA1* i/lub w *BRCA2* (dziedzicznej i (lub) somatycznej); platynowrażliwość (nawrót w okresie >6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny); co najmniej dwie wcześniejsze linie leczenia schematami zawierającymi pochodne platyny (karboplatynę, cisplatynę) z uzyskaniem obiektywnej odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej, według kryteriów RECIS) w czasie ostatniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny [174].

Należy podkreślić, że dominującym podtypem histologicznym niskozróżnicowanych nowotworów jajnika pochodzenia nabłonkowego jest rak surowiczy, co potwierdzają eksperci kliniczni [174]. Jednocześnie, ze względu na podobną histogenezę raka surowiczego i endometrialnego, jak i niską częstość występowania niskozróżnicowanego raka endometrialnego, populacja pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika kwalifikujących się do leczenia olaparybem w postaci tabletek w ramach proponowanego programu lekowego nie zwiększy się.

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna mierzona jako:
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS),
 - czas do wystąpienia drugiej progresji choroby (PFS2);
 - czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to first subsequent therapy*; TFST);
 - czas do drugiej kolejnej terapii (ang. *time to second subsequent therapy*; TSST);

- czas do przerwania leczenia lub zgonu (ang. *time to treatment discontinuation or death*; TDT)
- czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*;)
- zmiana jakości życia (ang. *quality of life*; QoL),
- profil bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem,
 - poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych,
 - ciężkich [ang. *serious*] zdarzeń/ działań niepożądanych,
 - zdarzeń/ działań niepożądanych o ciężkim nasileniu (≥ 3 stopnia),
 - trwałego przerwania leczenia/ rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych,
 - zmiany sposobu dawkowania leków z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych,
 - zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej i praktycznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz badania pierwotne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania olaparybu, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDAKTOWANE]
W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej [REDAKTOWANE]

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo) dotyczących stosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne			
Pacjentki z nowo zdiagnozowanym, surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i> , u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny	Olaparyb (tabletki) vs placebo	bezpośrednie	Badanie SOLO1: [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8]
Pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym, surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i> , które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie leczenia oparte na chemioterapii zawierającej pochodne platyny	Olaparyb (tabletki) vs placebo	bezpośrednie	Badanie SOLO2: [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22]
Pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym, surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie leczenia oparte na chemioterapii zawierającej pochodne platyny	Olaparyb (kapsułki)* vs placebo	bezpośrednie	Badanie Study19*: [23], [24], [25], [26], [27]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Interwencja	Referencja
Badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne/ oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej)			
Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej olaparybu stosowanego w postaci tabletek w analizowanych wskazaniach.			
Od Wnioskodawcy otrzymano badanie obserwacyjne (abstrakt konferencyjny [188]) dotyczące stosowania olaparybu w postaci kapsułek w polskiej praktyce klinicznej.			
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej	<i>European Medicines Agency; EMA (ChPL i EPAR)</i>	Olaparyb	[28], [29]
	ulotka <i>Food and Drug Administration (FDA)</i>		[30]
	<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>		[31]

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
	Inne publikacje (badania pierwotne, opracowania wtórne niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia)			[32]-[33], [34]-[35], [36], [37]-[38], [39] [40]
Dodatkowe opracowania (badania) wtórne				
Pacjentki z nabłonkowym rakiem jajnika	Przegląd systematyczny z metaanalizą		Olaparyb	[41]
Pacjenci z rakiem jajnika lub rakiem piersi, rakiem żołądka lub drobnokomórkowym rakiem płuca	Przegląd systematyczny z metaanalizą		Olaparyb	[42]
Badania nieopublikowane				
Pacjentki z zaawansowanym, nabłonkowym rakiem jajnika	www.clinicaltrials.gov ; clinicaltrialsregister.eu		Olaparyb	[43], [44], [45], [46], [47], [48], [49]-[50], [51], [52]

EMA – ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja ds. Leków; FDA – ang. *Food and Drug Administration*; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego.

* badanie RCT o akronimie Study 19 dotyczące zastosowania olaparybu w postaci kapsułek (w oparciu o które zaprojektowano badanie SOLO2), zostało uwzględnione w odrębnym rozdziale niniejszej Analizy dotyczącym oceny efektów klinicznych olaparybu w postaci tabletek powlekanych w porównaniu do olaparybu w postaci kapsułek.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych identyfikowano wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne III fazy o akronimie SOLO1, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (stadium III-IV według FIGO), surowicznym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny [1]-[8].

Do badania włączono pacjentki w wieku ≥ 18 lat z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (stadium III lub IV według klasyfikacji *International Federation of Gynecology and Obstetrics*; FIGO), histologicznie potwierdzonym surowicznym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

Pacjentki z nowotworem w stadium III poddane były próbie przeprowadzenia cytoredukcji chirurgicznej przed rozpoczęciem chemioterapii lub po rozpoczęciu, ale przed zakończeniem chemioterapii. Pacjentki z nowotworem w stadium IV poddane były biopsji lub cytoredukcji chirurgicznej. Kryterium włączenia do badania stanowiło potwierdzenie występowania patogennej lub prawdopodobnie patogennej szkodliwej germinalnej lub somatycznej mutacji w *BRCA1/2*, wykrytej na podstawie badań wykonywanych lokalnie lub centralnie za pomocą testu Myriad *BRCAAnalysis* (lub w Chinach na podstawie badania próbki guza z użyciem dostępnych testów). Kryterium włączenia była także uprzednia chemioterapia oparta na pochodnych platyny (schematy zawierające karboplatynę lub cisplatynę [6-9 cykli]) bez bewacyzumabu, z uzyskaniem całkowitej odpowiedzi na leczenie (brak oznak choroby w badaniu obrazowym po chemioterapii lub prawidłowe stężenie antygenu CA-125) lub częściowej odpowiedzi na leczenie ($\geq 30\%$ zmniejszenie objętości guza w czasie trwania chemioterapii lub brak oznak choroby w badaniu obrazowym po chemioterapii ale stężenie antygenu CA-125 powyżej górnej granicy normy) [1].

W okresie od 3 września 2013 roku do 6 marca 2015 roku, łącznie 391 pacjentek spełniających kryteria włączenia do badania przydzielonych zostało losowo do dwóch grup:

- grupy kontrolnej, w której stosowano olaparyb w postaci tabletek w dawce 300 mg/2x dobę; N=260;

- grupy badanej, w której stosowano placebo 2x dobę, N=131.

Jedna pacjentka przydzielona do grupy kontrolnej, zdecydowała o wycofaniu z badania przed rozpoczęciem leczenia. Randomizację przeprowadzono centralnie ze stratyfikacją ze względu na rodzaj odpowiedzi po chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Obie grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych oraz klinicznych [1].

Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby potwierdzonej przez badacza na podstawie badań obrazowych, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, ver. 1.1), tak długo jak chora odnosiła korzyści z leczenia i nie spełniała kryteriów przerwania terapii. Badania metodą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wykonywane były przed rozpoczęciem badania, a następnie co 12 tygodni przez kolejne 3 lata, po czym - co 24 tygodnie aż do obiektywnej progresji choroby.

Po upływie 2 lat leczenia pacjentki bez oznak choroby kończyły terapię, a chore z częściową odpowiedzią mogły ją kontynuować w sposób zamaskowany. Po przerwaniu leczenia zgodnego z protokołem, chore mogły nadal otrzymywać terapię na zlecenie lekarza prowadzącego [1].

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival*; PFS) definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby (według zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.) lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn w ocenie badacza. Analizę wrażliwości dla czasu przeżycia wolnego od progresji w oparciu o RECIST przeprowadzono w sposób zamaskowany przez niezależną, centralną komisję. Przeprowadzono również inne analizy wrażliwości w ocenie PFS, m.in. uwzględniające możliwy błąd utraty pacjentów (ang. *attrition bias*) lub możliwe informatywne cenzorowanie (ang. *informative censoring*; tj. sytuacja kiedy pacjenci z badania są z niego wyłączani z różnych powodów i nie ma możliwości ich obserwowania w całym założonym horyzoncie).

Do drugorzędowych ocenianych punktów końcowych należały:

- czas przeżycia do drugiej progresji (czas od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn; PFS2),
- czas przeżycia od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu,
- czas przeżycia od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu,
- czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS),
- jakość życia warunkowana stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HRQoL),
- bezpieczeństwo terapii (rodzaj i częstość występowania działań/ zdarzeń niepożądanych zgodnie z kryteriami *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE ver. 4.0.).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Analizę pierwszorzędowego punktu końcowego (progresja choroby lub zgon z jakichkolwiek przyczyn) planowano przeprowadzić po wystąpieniu około 196 zdarzeń (dojrzałość danych – w przybliżeniu 50%) lub wystąpieniu ww. zdarzeń u ostatniego pacjenta poddanego randomizacji 3 lata wcześniej, cokolwiek nastąpi wcześniej.

Jakość życia warunkowaną stanem zdrowia (HRQoL) oceniano za pomocą wiarygodnego i odpowiednio zwalidowanego kwestionariusza FACT-O (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Cancer*) w oparciu o wyliczenie wskaźnika *Trial Outcome Index score* (TOI) będącego sumą punktów uzyskanych po ocenie dobrostanu fizycznego i funkcjonalnego oraz części FACT swoistej dla danego nowotworu. Zakres indeksu TOI wynosi od 0 do 100, a wyższa liczba punktów wskazuje na lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem; różnica w punktacji wynosząca 10 punktów jest określana jako klinicznie istotna. Kwestionariusz uzupełniano przed rozpoczęciem leczenia, w 29. dniu trwania badania, a następnie co 12 tygodni, aż do momentu analizy pierwszorzędowych parametrów badania. Ocena zmiany jakości życia związanej ze zdrowiem obejmowała różnicę w *Trial Outcome Index* przez okres 2 lat względem wartości wyjściowych [1].

Dane z zakresu skuteczności klinicznej oraz ocena jakości życia chorych analizowane były w populacji ITT (tj. u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji, niezależnie od tego czy ostatecznie zostały poddane zaplanowanej interwencji, czy nie). Dane odnośnie bezpieczeństwa terapii oceniane były w populacji obejmującej wszystkie pacjentki, które otrzymały ≥ 1 dawkę przydzielonego leku [1].

Przed rozpoczęciem leczenia większość pacjentek nie miała oznak choroby, wykazywała dobry stopień sprawności ogólnej oraz poziom antygenu CA-125 w zakresie normy. W odniesieniu do statusu mutacji *BRCA*, 210 pacjentek poddano randomizacji w oparciu o wyniki testów przeprowadzonych lokalnie, a 181 pacjentek zrandomizowano na podstawie wyniku testów wykonanych centralnie [1].

Wyniki testowania centralnego wykazały, że 388 z 391 pacjentek było nosicielkami mutacji *BRCA1/2*, u 1 chorej rozpoznano wariant mutacji *BRCA* o niepewnym znaczeniu, a u 2 pacjentek – dziki typ *BRCA*. Dodatkowe badania u 2 pacjentki z dzikim typem *BRCA* wykazały obecność somatycznych mutacji *BRCA*. Z grupy 210 pacjentek z rozpoznaniem mutacji *BRCA* w lokalnych ośrodkach, u 207 (99%) chorych mutacje zostały potwierdzone w testach centralnych [1].

Mediana czasu leczenia w grupie badanej otrzymującej olaparyb wynosiła 24,6 miesięcy (zakres: 0,0 – 52,0 miesięcy) oraz 13,9 miesięcy w grupie kontrolnej, w której podawano placebo (zakres: 0,2 – 45,6 miesięcy).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Mediana okresu obserwacji (*follow-up*) wynosiła 40,7 miesięcy (IQR: 34,9 – 42,9 miesięcy) w grupie badanej, w której podawano olaparyb oraz 41,2 miesięcy (IQR: 32,2 – 41,6 miesięcy) w grupie kontrolnej otrzymującej placebo.

Łącznie 123 pacjentki (47%) w grupie badanej oraz 35 pacjentek (27%) ukończyło badanie/ leczenie w okresie 2 lat - zgodnie z protokołem, a odpowiednio 26 (10%) oraz 3 (2%) pacjentek kontynuowało leczenie w okresie dłuższym niż 2 lata.

Spośród pacjentek, które kontynuowały leczenie powyżej 2 lat, w momencie zbierania danych do pierwotnej analizy (17 maja 2018 roku), 13 chorych nadal otrzymywało olaparyb, a 1 chora – placebo [1].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, płatynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 2. Opis metodyki badania o akronimie SOLO1.

Opis metodyki badania	
Metodyka badania	<p>Badanie RCT III fazy, wieloośrodkowe (15 państw), prospektywne, podwójnie zaślepiene, grupy równoległe. Rodzaj testowanej hipotezy: <i>superiority</i> względem placebo.</p> <p>Główne kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - nowo zdiagnozowany, zaawansowany (stadium III lub IV według <i>FIGO</i>), histologicznie potwierdzony surowiczy lub endometrialny rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, - potwierdzenie patogenicznej lub potencjalnie patogenicznej germinalnej lub somatycznej mutacji w <i>BRCA1/2</i>, - wcześniejsza chemioterapia oparta na pochodnych platyny (bez bewacyzumabu), w czasie której uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, <ul style="list-style-type: none"> - świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p>Powyższe kryteria włączenia pochodzą z pełnotekstowej publikacji [1]. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 14.4.) na podstawie danych z suplementu do publikacji [1].</p>
Populacja	Dorośle pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym, surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.
Grupa badana	Olaparyb, N=260.
Grupa kontrolna	Placebo, N=131.
Okres leczenia i obserwacji	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu. Po upływie 2 lat leczenia chore z całkowitą odpowiedzią na leczenie kończyły terapię, a chore z częściową odpowiedzią mogły ją kontynuować w sposób zamaskowany.
Dawka	Olaparyb w postaci tabletek – 300 mg/ 2x na dobę. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Lynparza® [28]/ proponowanym programem lekowym.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Czas przeżycia wolny od progresji; PFS	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy</p> <p>Czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby (na podstawie badań obrazowych [tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny], według zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.) lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn - w ocenie badacza.</p> <p>Analizy wrażliwości:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji (w oparciu o RECIST) w ocenie centralnej, niezależnej komisji (w sposób zamaskowany), - inne analizy parametru PFS, uwzględniające m.in. możliwy błąd utraty pacjentów lub możliwe informatywne cenzorowanie.
Czas przeżycia do drugiej progresji; PFS2	Czas od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn.
Parametry oceniane po wystąpieniu progresji	Czas od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu. Czas od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu.
Czas przeżycia całkowitego; OS	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn.
Jakość życia (HRQoL)	Jakość życia oceniano za pomocą wskaźnika <i>Trial Outcome Index</i> określanego w oparciu o kwestionariusz <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Cancer</i> (FACT-O).
Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane oceniano i klasyfikowano zgodnie z kryteriami <i>Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) wersja 4.0.
Metodyka oceny punktów końcowych	
<p>Analizę skuteczności klinicznej oraz ocenę jakości życia przeprowadzono w populacji ITT tj. u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji, niezależnie od tego czy ostatecznie zostały poddane zaplanowanej interwencji, czy nie. Dane odnośnie bezpieczeństwa terapii oceniane były w populacji obejmującej wszystkie pacjentki, które otrzymały ≥ 1 dawkę przydzielonego leku.</p>	

Ponieważ wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z głównej pełnotekstowej publikacji

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



[1] (wraz z Suplementem). Niemniej opisano również abstrakty dotyczące subanaliz przeprowadzonych w oparciu o wyniki badania SOLO1 i zaprezentowanych na konferencji naukowej pod auspicjami *American Society of Clinical Oncology* (ASCO Annual Meeting) w czerwcu 2019 roku [3], [4], [5], [6].

Szczegółowy opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu przedstawiono w Aneksie w rozdziale 14.11.

5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ

Czas przeżycia wolny od progresji choroby

Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego (przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badaczy; ang. *progression-free survival*; PFS) została przeprowadzona gdy u 198 z 391 pacjentek tj. u połowy chorych poddanych randomizacji doszło do progresji choroby lub zgonu (dojrzałość danych wynosiła 51%).

Określone na podstawie krzywych Kaplana-Meiera odsetki pacjentek wolnych od progresji choroby lub zgonu wynosiły w:

- 1. roku: 88% vs 51%, odpowiednio w grupie leczonej olaparybem oraz w grupie otrzymującej placebo;
- 2. roku: 74% vs 35%;
- 3. roku: 60% vs 27%;
- 4. roku: 53% vs 11% [1].

W okresie obserwacji wynoszącym w przybliżeniu 3 lata, w grupie badanej nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (tj. powyżej 50% chorych było wolnych od progresji lub pozostawało przy życiu). Z kolei, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji od zakończenia chemioterapii w grupie kontrolnej, w której podawano placebo wyniosła 13,8 miesięcy [1].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



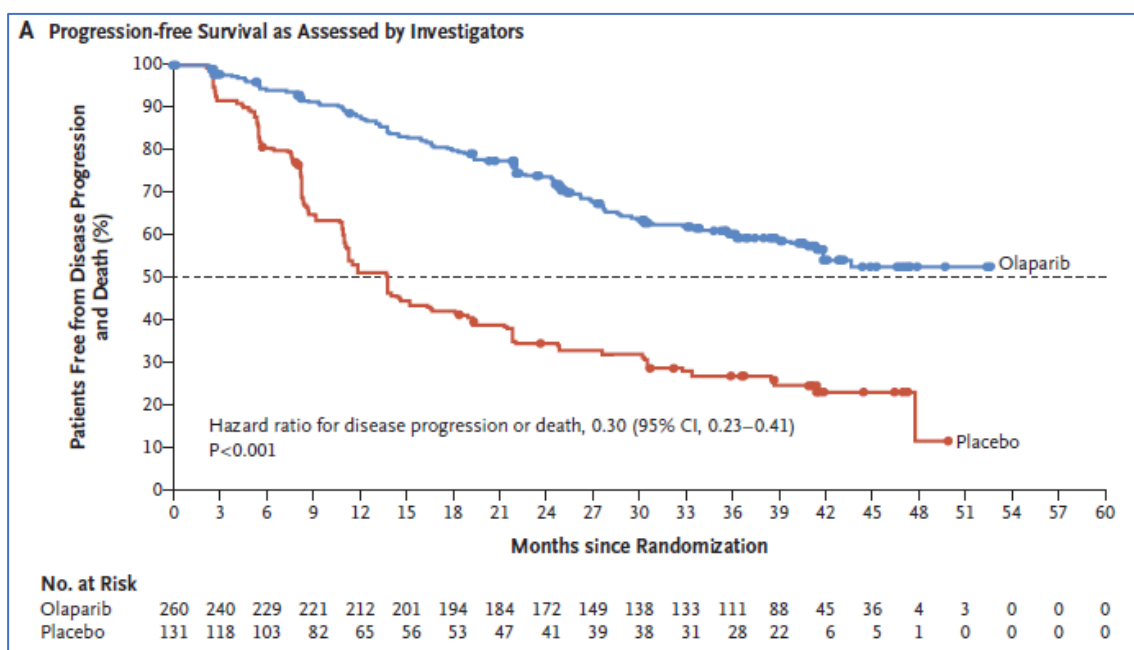
Tabela 3. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie badaczy (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [1], [2].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=260	Grupa kontrolna placebo N=131	HR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]**
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	nie osiągnięto	13,8	0,30 [0,23; 0,41]	<0,001	4 [3; 5]

* dane przedstawione w publikacji [1], [2]. **Parametr NNT obliczono na podstawie liczby zdarzeń (progresja lub zgon) w grupie badanej i grupie kontrolnej, wynoszącej odpowiednio: 104 oraz 96 dla okresu obserwacji wynoszącego w przybliżeniu 3 lata (*data cutoff* – 17 maja 2018 r.).

Stosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym po 1. linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 70% w porównaniu z podawaniem placebo w grupie kontrolnej (HR=0,30; 95% CI: 0,23; 0,41; p<0,001) w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata.

Parametr NNT wyniósł 4 (95% CI: 3; 5), co oznacza, że podawanie olaparybu zamiast placebo czterem pacjentkom wiąże się z brakiem progresji choroby lub zgonu u jednej chorej w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym w przybliżeniu 3 lata.



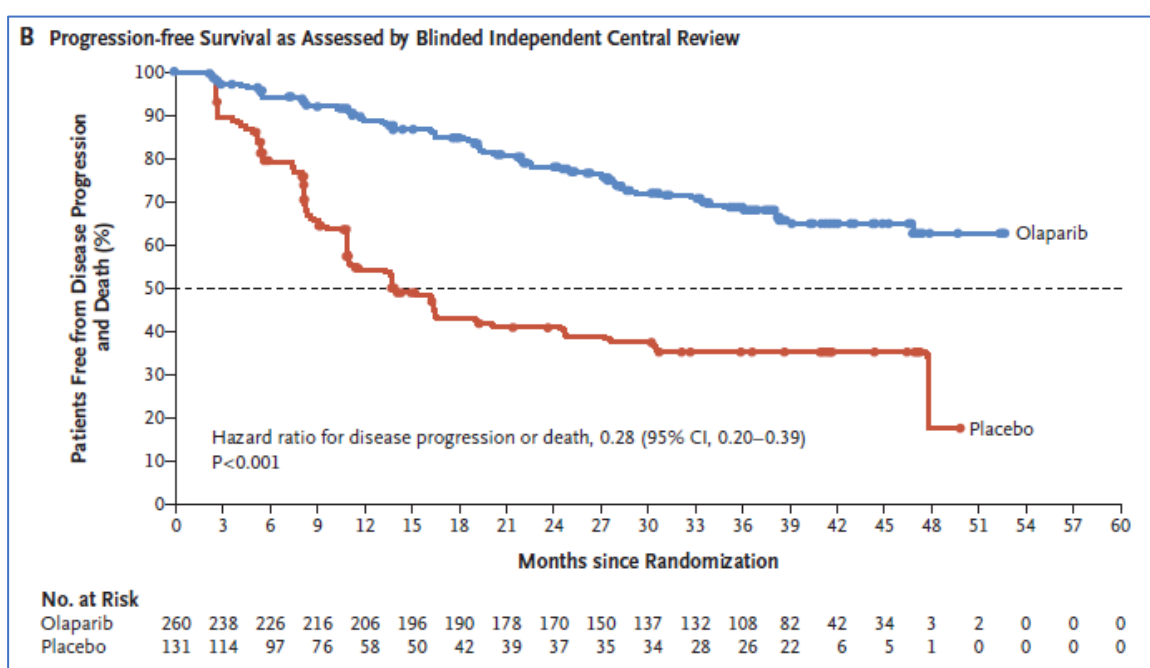
Wykres 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji – ocena badaczy [1].

Analiza przeprowadzona przez autorów niniejszego opracowania w oparciu o dostępne dane dychotomiczne w 4. roku od rozpoczęcia leczenia wykazała redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 48% (RR=0,52; 95% CI: 0,45; 0,60; p<0,05).

Parametr NNT wyniósł 3 (95% CI: 3; 3), co oznacza, że podawanie olaparybu zamiast placebo trzem pacjentkom wiąże się z brakiem progresji choroby lub zgonu u jednego pacjenta w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym 4 lata.

Analizy wrażliwości dla parametru PFS

Wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji (PFS) przeprowadzonej centralnie w sposób zamaskowany przez niezależną komisję (dojrzałość danych – 38%) były zbieżne z wynikami opracowanymi przez badaczy wskazującymi na istotną korzyść kliniczną w wyniku terapii olaparybem. Mediana PFS w grupie pacjentek poddanych terapii olaparybem nie została osiągnięta, a w grupie kontrolnej wynosiła 14,1 miesiąca. Oszacowane na podstawie krzywych Kaplan-Meiera, odsetki chorych wolnych od progresji choroby lub zgonu w 3. roku wynosiły odpowiednio 69% oraz 35% (HR=0,28; 95% CI: 0,20; 0,39; $p < 0,001$) [1], [2].



Wykres 2. Krzywe Kaplan-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji – centralna ocena niezależnej komisji [1].

Różnica w zakresie częstości potwierdzenia progresji choroby przez badaczy i centralną komisję wynikała z faktu, że po terminie zbierania/ odcięcia danych (ang. *data cut-off*), wyniki badań obrazowych wykonywane przez badaczy w ośrodkach klinicznych nie musiały być już, zgodnie z protokołem badania, przesyłane do centralnej komisji. Stąd też progresja choroby była częściej stwierdzana przez badaczy niż przez komisję.

Ponadto, różnice odnośnie wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego uzyskanych przez badaczy i centralną komisję, jak i liczby zdarzeń umożliwiających wykonanie pierwotnej analizy wynikały z początkowego niedoszacowania median czasu przeżycia wolnego od progresji u chorych z germinalną mutacją *BRCA* i wspomnianej rozbieżności w zakresie liczby zdarzeń (progresji lub zgonu)

potwierdzonych przez badaczy i komisję. W ramach badania nie przeprowadzono szczegółowej analizy zgodności wyników raportowanych przez badaczy i centralną komisję, niemniej stopień niezgodności uznano za akceptowalny (15%) i spójny z wynikami innych badań. Co więcej, nie stwierdzono błędów w ocenie PFS przez badaczy mogących faworyzować grupę badaną.

W analizie wrażliwości przeprowadzonej przez badaczy w celu uwzględnienia ewentualnego błędu utraty pacjentów (ang. *attrition bias*), oszacowana mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie pacjentek poddanych terapii olaparybem była o 36,1 miesiący (3 lata) dłuższa niż w grupie kontrolnej i wynosiła odpowiednio 49,9 miesiący oraz 13,8 miesiący (HR=0,31; 95% CI: 0,23; 0,41; p<0,0001) [1].

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analiz wrażliwości dla czasu przeżycia wolnego od progresji w ocenie badaczy lub centralnej, niezależnej komisji.

Tabela 4. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; analizy wrażliwości dla czasu przeżycia wolny od progresji choroby; populacja ITT [1].

Analizy wrażliwości dla PFS	Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji [miesiące]			HR [95% CI]*	Wartość p*
	Olaparyb N=260	Placebo N=131	Różnica między grupami		
możliwy błąd utraty (ang. <i>attrition bias</i>)	49,9	13,8	36,1	0,31 [0,23; 0,41]	<0,0001
możliwy błąd czasu oceny (ang. <i>evaluation time bias</i>)	nie osiągnięto	12,4	-	0,31 [0,23; 0,41]	<0,0001
możliwy efekt potwierdzenia (ang. <i>ascertainment bias</i>) [^]	nie osiągnięto	14,1	-	0,28 [0,20; 0,39]	<0,0001
możliwe informatywne cenzorowanie (ang. <i>informative censoring</i>) [^]	46,9	11,8	35,1	0,31 [0,24; 0,42]	<0,0001
zastosowanie stratyfikowanego testu <i>long-rank</i> do oszacowania HR	nie osiągnięto	13,8	-	0,25 [0,18; 0,34]	<0,0001

* dane przedstawione w publikacji [1] (*Supplementary Appendix*). [^] ocena centralnej, niezależnej komisji.

Analiza parametru PFS w podgrupach

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji w wyodrębnionych subpopulacjach pacjentek włączonych do badania.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 5. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; wystąpienie progresji choroby lub zgonu w zależności od wyjściowych (baseline) cech demograficznych i klinicznych; n/N (%) [1].

Subpopulacje pacjentów		Grupa badana olaparyb	Grupa kontrolna placebo	HR [95% CI]*
Kliniczna odpowiedź po chemioterapii (zaplanowana analiza)	całkowita	73/213 (34%)	73/107 (68%)	0,35 [0,26; 0,49]
	częściowa	29/47 (62%)	23/24 (96%)	0,19 [0,11; 0,34]
Stan sprawności ogólnej według ECOG (aktywność)	normalna	75/200 (38%)	76/105 (72%)	0,33 [0,24; 0,46]
	ograniczona	27/60 (45%)	20/25 (80%)	0,38 [0,21; 0,68]
Wyjściowy poziom antygenu CA-125	≤ULN	92/247 (37%)	89/123 (72%)	0,34 [0,25; 0,46]
	>ULN	10/13 (77%)	7/7 (100%)	NC
Mutacje germinalne <i>BRCA</i>	<i>BRCA1</i>	84/188 (45%)	69/91 (76%)	0,40 [0,29; 0,56]
	<i>BRCA2</i>	15/62 (24%)	26/39 (67%)	0,20 [0,10; 0,38]
	<i>BRCA1 i BRCA2</i>	0/3	0/0	NC
	brak	3/7 (43%)	1/1 (100%)	NC
Wiek	<65 lat	85/225 (38%)	82/112 (73%)	0,33 [0,24; 0,45]
	≥65 lat	17/35 (49%)	14/19 (74%)	0,45 [0,22; 0,92]
Stopień zaawansowania według FIGO w czasie pierwotnej diagnozy	III	83/220 (38%)	79/105 (75%)	0,32 [0,24; 0,44]
	IV	19/40 (48%)	17/26 (65%)	0,49 [0,25; 0,94]
Obecność makroskopowych zmian resztkowych choroby po częściowym usunięciu masy guza przed rozpoczęciem badania	tak	29/55 (53%)	23/29 (79%)	0,44 [0,25; 0,77]
	nie	70/200 (35%)	69/98 (70%)	0,33 [0,23; 0,46]

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji. ULN – górna granica normy. NC – ang. *not calculated* (nie obliczone).

W badaniu SOLO1 raportowano istotną statystycznie ($p < 0,05$) i klinicznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu (wynoszącą od 51% do 81%) we wszystkich wyodrębnionych subpopulacjach pacjentek, wyodrębnionych ze względu na: rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą chemioterapię opartą na pochodnych platyny, stan sprawności ogólnej chorych według ECOG, wyjściowe stężenie antygenu CA-125, rodzaj germinalnych mutacji *BRCA*, wiek chorych lub stopień zaawansowania według FIGO [1].

Czas przeżycia do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii

Mediana czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu po progresji wynosiła 51,8 miesięcy w grupie badanej otrzymującej olaparyb oraz 15,1 miesięcy w grupie kontrolnej, w której podawano placebo [1].

Tabela 6. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [1], [2].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=260	Grupa kontrolna placebo N=131	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu	51,8	15,1	0,30 [0,22; 0,40]	p<0,001

* dane przedstawione w publikacji [1], [2].

Stosowanie olaparybu wpłynęło na istotne wydłużenie czasu przeżycia do rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 36,7 miesięcy względem placebo [1], [2].

Wykazano, że leczenie olaparybem wiązało się z istotną klinicznie i statystycznie redukcją ryzyka rozpoczęcia pierwszej z kolejnych terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 70% (HR=0,30; 95% CI: 0,22; 0,40; $p<0,001$).

Czas przeżycia do drugiej progresji

Oszacowane na podstawie krzywych Kaplana-Meiera odsetki pacjentek wolnych od drugiej progresji lub zgonu w 3. roku od rozpoczęcia leczenia wyniosły 75% w grupie badanej oraz 60% w grupie kontrolnej (dojrzałość danych – 31%). Mediana czasu do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu nie została osiągnięta w grupie badanej, natomiast w grupie chorych otrzymujących placebo wyniosła 41,9 miesięcy [1], [2].

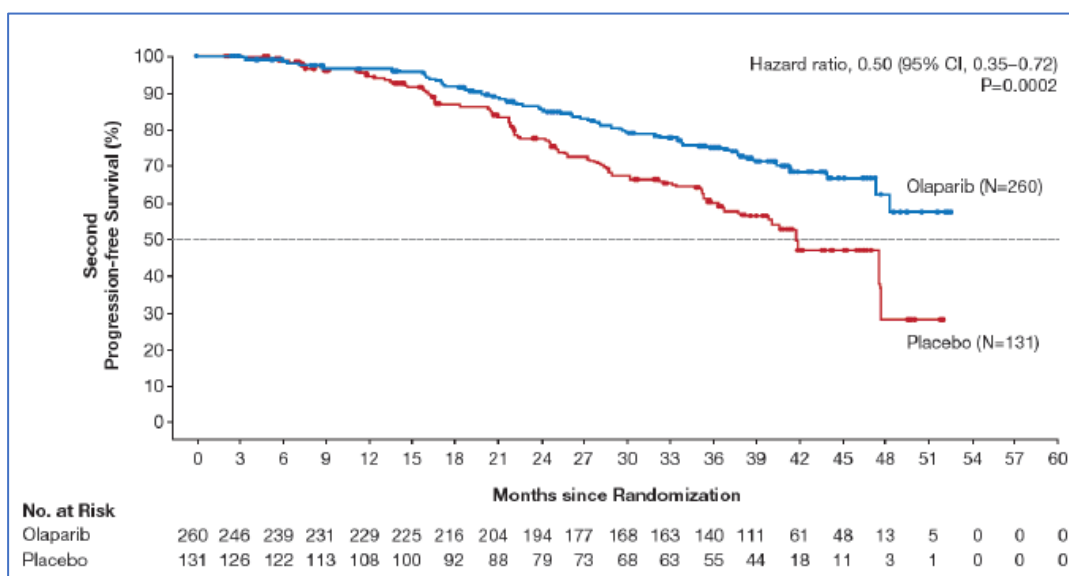
Tabela 7. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [1].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=260	Grupa kontrolna placebo N=131	HR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]**
Czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu	nie osiągnięto	41,9	0,50 [0,35; 0,72]	<0,001	7 [5; 21]

* dane przedstawione w publikacji [1], [2]. **Parametr NNT obliczono na podstawie liczby zdarzeń (druga progresja lub zgon) w grupie badanej i grupie kontrolnej, wynoszącej odpowiednio: 65 oraz 52 dla okresu obserwacji wynoszącego w przybliżeniu 3 lata.

Wykazano, że stosowanie olaparybu względem placebo wiązało się z istotną klinicznie i statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia drugiej progresji lub zgonu o 50% (HR=0,50; 95% CI: 0,35; 0,72; $p<0,001$).

Parametr NNT wyniósł 7 (95% CI: 5; 21), co oznacza, że podawanie olaparybu zamiast placebo siedmiu pacjentkom wiąże się z brakiem drugiej progresji choroby lub zgonu u jednej chorej w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym w przybliżeniu 3 lata.



Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od drugiej progresji [1] (*Supplementary appendix*).

Czas przeżycia do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii

Oszacowane na podstawie krzywych Kaplana-Meiera odsetki pacjentek wolnych od konieczności zastosowania drugiej z kolejnych terapii przeciwnowotworowych lub zgonu po wystąpieniu progresji w 3. roku od rozpoczęcia leczenia wyniosły 74% w grupie badanej oraz 56% w grupie kontrolnej. Mediana czasu do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub wystąpienia zgonu nie została osiągnięta w grupie badanej, natomiast w grupie chorych otrzymujących placebo wyniosła 40,7 miesięcy [1].

Tabela 8. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [1].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=260	Grupa kontrolna placebo N=131	HR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]**
Czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii lub zgonu	nie osiągnięto	40,7	0,45 [0,32; 0,63]	<0,001	6 [4; 13]

* dane przedstawione w publikacji [1]. **Parametr NNT obliczono na podstawie liczby zdarzeń (rozpoczęcie drugiej z kolejnych terapii lub zgon) w grupie badanej i grupie kontrolnej, wynoszącej odpowiednio: 68 oraz 58 dla okresu obserwacji wynoszącego w przybliżeniu 3 lata.

Wykazano, że stosowanie olaparybu względem placebo wiązało się z istotną klinicznie i statystycznie redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu po wystąpieniu progresji o 55% (HR=0,45; 95% CI: 0,32; 0,63; p<0,001).

Parametr NNT wyniósł 6 (95% CI: 4; 13), co oznacza, że podawanie olaparybu zamiast placebo sześciu pacjentkom wiąże się z brakiem konieczności rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub brakiem zgonu u jednej chorej w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym w przybliżeniu 3 lata.

Czas przeżycia całkowitego

W momencie przeprowadzania wstępnej analizy, dane z zakresu przeżycia całkowitego były dojrzałe tylko w 21%. Odsetki pacjentek pozostających przy życiu w 3. roku od rozpoczęcia leczenia, oszacowane na podstawie krzywych Kaplana-Meiera wynosiły 84% oraz 80%, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej. Mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej grupie [1].

Tabela 9. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia całkowitego (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [1].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=260	Grupa kontrolna placebo N=131	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas przeżycia całkowitego	nie osiągnięto	nie osiągnięto	0,95 [0,60; 1,53]	>0,05

* dane przedstawione w publikacji [1].

Wstępna analiza na podstawie danych, których dojrzałość wynosiła 21%, nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między stosowaniem olaparybu względem placebo w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn (HR=0,95; 95% CI: 0,60; 1,53; p>0,05).

Jakość życia

Jakość życia warunkowaną stanem zdrowia (HRQoL) pacjentów włączonych do badania SOLO1 oceniano za pomocą kwestionariusza FACT-O i wskaźnika TOI (*Trial Outcome Index*).

Średnia początkowa wartość wskaźnika TOI wynosiła 73,6 w grupie badanej oraz 75,0 w grupie kontrolnej. W grupie badanej poddanej leczeniu olaparybem wartości te pozostawały stałe, a średnia adjustowana zmiana po 2 latach leczenia względem wartości wyjściowych wyniosła 0,30 punktu (95% CI: -0,72; 1,32). W grupie kontrolnej otrzymującej placebo, zmiana wskaźnika TOI względem wartości wyjściowej wyniosła 3,30 punktu (95% CI: 1,84; 4,76). Oszacowana różnica zmian między grupami wyniosła -3,00 punktu (95% CI: -4,78; -1,22; p=0,001) i nie była istotna klinicznie.

Uzyskane wyniki wskazują, że **długotrwałe leczenie olaparybem nie wpływało na jakość życia chorych warunkowaną stanem zdrowia** [1].

Dane z abstraktów konferencyjnych

Subanaliza przeprowadzona w kohorcie pacjentek narodowości chińskiej

W abstrakcie konferencyjnym [3] przedstawiono wyniki badania SOLO1 dla subpopulacji 64 pacjentek pochodzenia chińskiego, które otrzymywały olaparyb (n=44) lub placebo (n=20). Mediana okresu obserwacji wynosiła w przybliżeniu 30 miesięcy w obu grupach. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) nie została osiągnięta w grupie badanej, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 9,3 miesięcy.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 10. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby w subpopulacji pacjentek pochodzenia chińskiego (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja FAS [3].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=44	Grupa kontrolna placebo N=20	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie badaczy	nie osiągnięto	9,3	0,46 [0,23; 0,97]	0,0320
Czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji	nie osiągnięto	9,3	0,39 [0,17; 0,86]	0,0168

* dane przedstawione w publikacji [3]. Dojrzałość danych ocenianych przez badaczy – 48,4%. Dojrzałość danych ocenianych centralnie przez niezależną komisję – 39,1%.

Stosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym po 1. linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny w subpopulacji pacjentek pochodzenia chińskiego wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 54% w porównaniu z podawaniem placebo w grupie kontrolnej (HR=0,46; 95% CI: 0,23; 0,97; p=0,0320) w okresie obserwacji wynoszącym w przybliżeniu 30 miesięcy [3].

Subanaliza czasu przeżycia wolnego od progresji w zależności od statusu guza po wcześniejszym leczeniu

W abstrakcie konferencyjnym [4] przedstawiono wyniki subanalizy badania SOLO1 z zakresu skuteczności klinicznej olaparybu z zależności od czasu przeprowadzenia operacji cytoredukcyjnej, obecności choroby resztkowej po leczeniu chirurgicznym i statusu odpowiedzi na leczenie po chemioterapii 1. linii.

Mediana okresu obserwacji wynosiła 41 miesięcy w obu grupach. Cytoredukcyjny zabieg chirurgiczny przed leczeniem (ang. *upfront surgery*) oraz w trakcie wyciszenia objawów (ang. *interval surgery*) przeprowadzono u odpowiednio 63% oraz 35% pacjentek. Po zabiegu, u 21% chorych wykazano makroskopową chorobę resztkową, podczas gdy u 76% pacjentek nie została ona potwierdzona, a odpowiednio 74% oraz 26% pacjentek rozpoczęło udział w badaniu SOLO1 wykazując całkowitą oraz częściową odpowiedź na chemioterapię 1. linii.

U pacjentek z chorobą udokumentowaną radiologicznie przed rozpoczęciem badania (n=80), wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie cytostatyczne wyniósł 43% w grupie badanej (w tym odpowiedzi całkowita – 28%) oraz 23% w grupie kontrolnej (w tym odpowiedzi całkowitej – 12%) [4].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 11. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby w zależności od czasu operacji cytoredukcyjnej, obecności choroby resztkowej oraz odpowiedzi na wcześniejszą chemioterapię (mediana, 95% CI [miesiące]) [4].

Punkt końcowy <u>Czas przeżycia wolny od progresji</u>	Grupa badana olaparyb	Grupa kontrolna placebo	HR [95% CI]*	Wartość p
Cytoredukcja przed leczeniem	nie osiągnięto	15,3	0,31 [0,21; 0,46]	<0,05
Cytoredukcja w trakcie wycieszenia objawów	33,6	9,8	0,37 [0,24; 0,58]	
Choroba resztkowa	29,4	11,3	0,44 [0,25; 0,77]	
Brak choroby resztkowej	nie osiągnięto	15,3	0,33 [0,23; 0,46]	
Całkowita odpowiedź na leczenie	nie osiągnięto	15,3	0,34 [0,24; 0,47]	
Częściowa odpowiedź na leczenie	30,9	8,4	0,31 [0,18; 0,52]	

* dane przedstawione w publikacji [4].

Przeprowadzona subanaliza wykazała istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji w wyniku stosowania olaparybu względem placebo, niezależnie od momentu przeprowadzenia operacji cytoredukcyjnej, obecności lub braku choroby resztkowej po zabiegu chirurgicznym, jak i statusu/ rodzaju odpowiedzi na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny [4].

Subanaliza czasu przeżycia wolnego od progresji w zależności od rodzaju zmutowanego genu *BRCA*

W abstrakcie konferencyjnym [5] przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej olaparybu stosowanego w ramach badania SOLO1 w zależności od rodzaju zmutowanego genu podatności na raka piersi - *BRCA1* lub *BRCA2*.

Mediana okresu obserwacji wynosiła 41 miesięcy w obu grupach. Spośród 391 pacjentek poddanych randomizacji, u 282 chorych (72%) potwierdzono mutacje w genie *BRCA1*, u 106 (27%) – mutacje w genie *BRCA2*, a 3 pacjentki (1%) miały mutacje w obu genach. Dwie pacjentki w grupie badanej miały somatyczne mutacje w genach *BRCA* (1 w genie *BRCA1* oraz 1 w genie *BRCA2*). U pozostałych chorych potwierdzono obecność mutacji germinalnych w genach *BRCA*. W momencie pierwotnej analizy danych łącznie u 155 pacjentek (55%) z mutacją w *BRCA1* i 43 pacjentek (41%) z mutacją w *BRCA2* (oraz u żadnej chorej z mutacjami w obu genach) nie stwierdzono progresji choroby. Odsetek pacjentek z mutacją w genie *BRCA1*, które otrzymywały olaparyb i pozostawały wolne od progresji choroby w 1., 2. i 3. roku od rozpoczęcia badania wynosił odpowiednio: 86%, 69% oraz 53% (vs 52%, 36% oraz 26% pacjentek w grupie kontrolnej), natomiast analogiczne odsetki chorych z mutacją w *BRCA2* wynosiły: 92%, 85% oraz 80% (vs 50%, 32% oraz 29% w grupie kontrolnej) [5].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 12. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby w zależności od rodzaju zmutowanego genu *BRCA* (mediana, 95% CI [miesiące]) [5].

Punkt końcowy <u>Czas przeżycia wolny od progresji</u>	Grupa badana olaparyb	Grupa kontrolna placebo	HR [95% CI]*	Wartość p
Mutacja w genie <i>BRCA1</i>	41,4/ N=191	13,8/ N=91	0,41 [0,30; 0,56]	<0,05
Mutacja w genie <i>BRCA2</i>	Nie osiągnięto/ N=66	13,8/ N=40	0,20 [0,10; 0,37]	
Mutacje w genie <i>BRCA1/ BRCA2</i>	Nie osiągnięto/ N=3	- / N=0	-	-

* dane przedstawione w publikacji [5].

Istotne wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji w wyniku stosowania olaparybu raportowano niezależnie od rodzaju zmutowanego genu *BRCA*. Mimo, że nie porównywano parametrów PFS u chorych z mutacją *BRCA1* lub *BRCA2* za pomocą testów statystycznych, pacjentki z mutacją w genie *BRCA2* wydawały się osiągać większe korzyści kliniczne z podtrzymującego leczenia olaparybem niż chore z mutacją w *BRCA1* (istotna statystycznie redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu odpowiednio o 80% oraz 59% względem placebo) [5].

5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ

Zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia

W poniższej tabeli zestawiono zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, sklasyfikowane zgodnie z kryteriami NCI-CTCAE 4.0, które raportowano u co najmniej 15% pacjentów w którejkolwiek z grup w trakcie leczenia lub do 30 dni po jego przerwaniu.

Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się łagodnym (stopień 1.) lub umiarkowanym (stopień 2.) nasileniem [1].

Tabela 13. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, które wystąpiły u $\geq 15\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup* (n, %) [1].

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana olaparyb N=260	Grupa kontrolna placebo N=130	RR [95% CI]**	RD [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Jakiegokolwiek	256 (98%)	120 (92%)	1,07 [1,02; 1,14]	-0,06 [-0,12; -0,02]	<0,05	16 [8; 47]
Nudności	201 (77%)	49 (38%)	2,05 [1,65; 2,61]	-0,40 [-0,49; -0,29]	<0,05	2 [2; 3]
Zmęczenie lub astenia	165 (63%)	54 (42%)	1,53 [1,23; 1,93]	-0,22 [-0,32; -0,11]	<0,05	4 [3; 8]
Wymioty	104 (40%)	19 (15%)	2,74 [1,79; 4,28]	-0,25 [-0,33; -0,16]	<0,05	3 [2; 6]
Anemia [#]	101 (39%)	13 (10%)	3,88 [2,32; 6,68]	-0,29 [-0,36; -0,20]	<0,05	3 [2; 4]
Biegunka	89 (34%)	32 (25%)	1,39 [0,99; 1,98]	-0,10 [-0,19; 0,001]	>0,05	-
Zaparcie	72 (28%)	25 (19%)	1,44 [0,97; 2,17]	-0,08 [-0,17; 0,01]	>0,05	-
Zaburzenia smaku	68 (26%)	5 (4%)	6,80 [2,94; 16,16]	-0,22 [-0,28; -0,16]	<0,05	4 [3; 6]
Artralgia (ból stawów)	66 (25%)	35 (27%)	0,94 [0,67; 1,35]	0,01 [-0,07; 0,11]	>0,05	-
Ból brzucha	64 (25%)	25 (19%)	1,28 [0,86; 1,94]	-0,05 [-0,13; 0,04]	>0,05	-
Neutropenia ^s	60 (23%)	15 (12%)	2,0 [1,20; 3,39]	-0,11 [-0,19; -0,03]	<0,05	8 [5; 28]
Ból głowy	59 (23%)	31 (24%)	0,95 [0,66; 1,40]	0,01 [-0,07; 0,10]	>0,05	-
Zawroty głowy	51 (20%)	20 (15%)	1,28 [0,81; 2,05]	-0,04 [-0,12; 0,04]	>0,05	-
Zmniejszony apetyt	51 (20%)	13 (10%)	1,96 [1,13; 3,48]	-0,10 [-0,16; -0,02]	<0,05	10 [6; 50]
Ból nadbrzusza	46 (18%)	17 (13%)	1,35 [0,82; 2,27]	-0,05 [-0,12; 0,03]	>0,05	-

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana olaparyb N=260	Grupa kontrolna placebo N=130	RR [95% CI]**	RD [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Niestrawność	43 (17%)	16 (12%)	1,34 [0,80; 2,30]	-0,04 [-0,11; 0,04]	>0,05	-
Kaszel	42 (16%)	28 (22%)	0,75 [0,49; 1,15]	0,05 [-0,02; 0,14]	>0,05	-
Ból pleców	40 (15%)	16 (12%)	1,25 [0,74; 2,15]	-0,03 [-0,10; 0,05]	>0,05	-
Duszność	39 (15%)	7 (5%)	2,79 [1,32; 5,99]	-0,10 [-0,15; -0,03]	<0,05	10 [6; 31]
Trombocytopenia*	29 (11%)	5 (4%)	2,90 [1,20; 7,15]	-0,07 [-0,12; -0,02]	<0,05	13 [8; 62]

*Niektórzy pacjenci doświadczyli więcej niż 1 zdarzenia niepożądanego. **obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; #dane obejmują chorych z anemią, obniżonym stężeniem hemoglobiny, obniżonym hematokrytem, obniżoną liczbą czerwonych krwinek, erytropenią, anemią makrocytową, anemią normochromatyczną, anemią normochromatyczną normocytową lub anemią normocytową. § dane obejmują chorych z neutropenią, gorączką neutropeniczną, posocznicą neutropeniczną, infekcją neutropeniczną, obniżoną liczbą neutrofilów, idiopatyczną neutropenią, granulocytopenią, obniżoną liczbą granulocytów lub agranulocytozą. & trombocytopenia wystąpiła u mniej niż 15% chorych w każdej z grup, niemniej została uwzględniona w tabeli w celu określenia hematologicznego profilu bezpieczeństwa badanej interwencji. Dane obejmują chorych z trombocytopenią, zmniejszoną produkcją płytek krwi, obniżoną liczbą trombocytów lub obniżonym hematokrytem płytkowym.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu względem placebo wykazało:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - biegunki, zaparcia, artralgi, bólu brzucha, bólu głowy, zawrotów głowy, bólu w nadbrzuszu, niestrawności, kaszlu lub bólu pleców o jakimkolwiek stopniu nasilenia,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, a także: nudności, zmęczenia/ astenii, wymiotów, anemii, zaburzeń smaku, neutropenii, zmniejszonego apetytu, duszności lub trombocytopenii o jakimkolwiek stopniu nasilenia.

Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia raportowane w obu grupach [1].

Tabela 14. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia (n, %) [1].

Zdarzenie niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia	Grupa badana olaparyb N=260	Grupa kontrolna placebo N=130	RR/OR _{Peto} [95% CI]**	RD [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Jakiegokolwiek	102 (39%)	24 (18%)	RR=2,13 [1,46; 3,17]	-0,21 [-0,29; -0,11]	<0,05	4 [3; 8]
Nudności	2 (1%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} 4,50 [0,24; 85,42]	-0,008 [-0,03; 0,02]	>0,05	-
Zmęczenie lub astenia	10 (4%)	2 (2%)	RR=2,50 [0,63; 10,08]	-0,02 [-0,06; 0,02]	>0,05	-
Wymioty	1 (<1%)	1 (1%)	RR=0,50 [0,05; 4,77]	0,004 [-0,01; 0,04]	>0,05	-

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Zdarzenie niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia	Grupa badana olaparyb N=260	Grupa kontrolna placebo N=130	RR/OR _{Peto} [95% CI]**	RD [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Anemia [#]	56 (22%)	2 (2%)	RR=14,00 [3,89; 51,74]	-0,2 [-0,26; -0,14]	<0,05	5 [3; 6]
Biegunka	8 (3%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} 4,61 [1,05; 20,30]	-0,03 [-0,06; -0,002]	<0,05	32 [16; 587]
Ból brzucha	4 (2%)	1 (1%)	RR=2,00 [0,31; 13,26]	-0,008 [-0,03; 0,03]	>0,05	-
Neutropenia [§]	22 (9%)	6 (5%)	RR=1,83 [0,79; 4,33]	-0,04 [-0,09; 0,02]	>0,05	-
Ból głowy	1 (<1%)	3 (2%)	RR=0,17 [0,02; 1,15]	0,02 [-0,002; 0,06]	>0,05	-
Zawroty głowy	0 (0,0%)	1 (<1%)	OR _{Peto} 0,05 [0,001; 3,18]	0,008 [-0,007; 0,04]	>0,05	-
Trombocytopenia ^{&}	2 (1%)	2 (2%)	RR=0,50 [0,09; 2,81]	0,008 [-0,01; 0,05]	>0,05	-

**obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; [#]dane obejmują chorych z anemią, obniżonym stężeniem hemoglobiny, obniżonym hematokrytem, obniżoną liczbą czerwonych krwinek, erytropenią, anemią makrocytową, anemią normochromatyczną, anemią normochromatyczną normocytową lub anemią normocytową. [§]dane obejmują chorych z neutropenią, gorączką neutropeniczną, posocznicą neutropeniczną, infekcją neutropeniczną, obniżoną liczbą neutrofilów, idiopatyczną neutropenią, granulocytopenią, obniżoną liczbą granulocytów lub agranulocytozą. [&]dane obejmują chorych z trombocytopenią, zmniejszoną produkcją płytek krwi, obniżoną liczbą trombocytów lub obniżonym hematokrytem płytkowym.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu względem placebo wykazało:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - nudności, zmęczenia/ astenii, wymiotów, bólu brzucha, neutropenii, bólu głowy, zawrotów głowy lub trombocytopenii o nasileniu 3-4 stopnia,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek działań niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia, w tym anemii lub biegunki o nasileniu 3-4 stopnia.

W trakcie badania nie raportowano wystąpienia: zapań, zaburzenia smaku, bólu stawów, zmniejszenia apetytu, bólu w nadbrzuszu, niestrawności, kaszlu, bólu pleców i duszności o nasileniu 3 lub 4 stopnia [1].

Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane

Tabela 15. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; ciężkie zdarzenia niepożądane (n, %) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=260	Grupa kontrolna placebo N=130	RR [95% CI]**	RD [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Ciężkie zdarzenia niepożądane	55** (21%)	16** (12%)	1,72 [1,04; 2,89]	-0,09 [-0,16; -0,008]	<0,05	11 [6; 130]

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W porównaniu do placebo stosowanie olaparybu wiązało się z istotnie większym (o 72%) ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (21% vs 12%; NNH=11).

Do najczęściej obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych należała anemia, którą raportowano u 6,5% chorych w grupie badanej [1]. Różnica względem grupy kontrolnej, w której nie obserwowano żadnego przypadku ciężkiej anemii była istotna statystycznie ($OR_{Peto}=4,78$; 95% CI: 1,71; 13,39; NNH=15; 95% CI: 9; 27). Poza infekcją dróg moczowych, którą raportowano tylko u 1,2% chorych w grupie badanej (nieistotna statystycznie różnica względem grupy kontrolnej), pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie badanej występowały z częstością <1%.

Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem

W czasie leczenia oraz do 30 dni od przerwania leczenia nie raportowano żadnego działania/ zdarzenia niepożądanego, które zakończyło się zgonem [1].

Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane będące przyczyną trwałego wycofania z badania (n, %) [1], [2].

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana olaparyb N=260	Grupa kontrolna placebo N= 130	RR [95% CI]**	RD [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania	30 (12%)	3 (2%)	5,00 [1,67; 15,28]	-0,09 [-0,14; -0,04]	<0,05	10 [7; 24]

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które wiązały się z koniecznością wycofania z badania było istotnie większe w grupie badanej poddanej leczeniu olaparybem niż w grupie kontrolnej (12% vs 2%; NNH=10).

Do zdarzeń niepożądanych, które najczęściej prowadziły do przerwania leczenia i wycofania chorych z badania należały: nudności, anemia i zmęczenia [1]. W porównaniu z grupą kontrolną, nie raportowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wycofania z badania z powodu: nudności (2,3% vs 0,8%; RR=3,00; 95% CI: 0,48; 18,90), anemii (2,3% vs 0,0%; $OR_{Peto}=4,57$; 95% CI: 0,83; 25,23) lub zmęczenia (1,5% vs 0,8%; RR=2,00; 95% CI: 0,31; 13,26).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki lub tymczasowego przerwania dawkowania

Zdarzenia niepożądane były najczęściej opanowywane za pomocą modyfikacji dawkowania niż trwałego wycofania z badania [1].

Tabela 17. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania dawkowania (n, %) [1], [2].

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana olaparyb N=260	Grupa kontrolna placebo N=130	RR [95% CI]**	RD [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	74 (28%)	4 (3%)	9,25 [3,65; 24,06]	-0,25 [-0,32; -0,19]	<0,05	3 [3; 5]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania dawkowania	135 (52%)	22 (17%)	3,07 [2,09; 4,61]	-0,35 [-0,43; -0,25]	<0,05	2 [2; 3]

W porównaniu do placebo stosowanie olaparybu wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych, które wymagały redukcji dawki leku (28% vs 3%; NNH=3) lub chwilowego przerwania dawkowania (52% vs 17%; NNH=2).

Intensywność dawki

Względna intensywność dawki definiowana była jako procent otrzymanej, rzeczywistej dawki leku względem dawki zaplanowanej do podania, do momentu przerwania leczenia.

Mediana względnej intensywności dawki wynosiła 96,2% (zakres: 39-100) w grupie badanej oraz 99,7% (zakres: 59-100) w grupie kontrolnej.

Nowotwory wtórne

Ostra białaczka szpikowa wystąpiła u 3 z 260 pacjentek z grupy badanej (1%). Wszystkie 3 przypadki choroby rozpoznano po upływie ponad 30 dni od zakończenia terapii olaparybem (odpowiednio po: 14,3; 24,9 oraz 17,0 miesiącach od ostatniej dawki leku). Jedna z ww. chorych przerwała terapię olaparybem ze względu na przewlekłą neutropenię oraz anemię; druga chora przerwała leczenie ze względu na infekcje górnych dróg oddechowych i potwierdzenie progresji choroby, a trzecia pacjentka zakończyła 2-letni okres leczenia. Wszystkie 3 przypadki rozpoznania ostrej białaczki szpikowej zakończyły się zgonem.

Należy podkreślić, że ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej, agencja EMA zdecydowała o ograniczeniu czasu leczenia olaparybem do 2 lat w przypadku pacjentek, które osiągnęły całkowitą odpowiedź na leczenie (brak objawów choroby w badaniu radiologicznym).

Jednakże, wyniki przeprowadzonych analiz wykazały, że ryzyko zespołu mielodysplastycznego/ ostrej białaczki szpikowej jest ściśle związane z czasem ekspozycji na chemioterapię opartą na związkach platyny, niż z czasem ekspozycji na olaparyb. Ponieważ nie można wykluczyć związku pomiędzy długotrwałym stosowaniem olaparybu a rozwojem zespołu mielodysplastycznego/ ostrej białaczki szpikowej, incydenty te są ściśle monitorowane.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Nowy pierwotny nowotwór zdiagnozowano u 5 (2%) oraz u 3 (2%) pacjentek, odpowiednio z grupy badanej oraz kontrolnej. Raka piersi rozpoznano u 3 (1,2%) chorych w grupie badanej oraz 3 (2,3%) pacjentek z grupy kontrolnej. Pozostałe dwa przypadki z grupy badanej obejmowały raka głowy i szyi oraz raka tarczycy [1].

Inne zdarzenia niepożądane

Zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc raportowano u 5 (2%) pacjentek z grupy badanej, z czego 3 przypadki nie były określone jako poważne [1].

Subanalizy opisane w abstraktach konferencyjnych

W abstrakcie konferencyjnym [3] przedstawiono wyniki badania SOLO1 w subpopulacji 64 pacjentów pochodzenia chińskiego, którzy otrzymywali olaparyb (n=44) lub placebo (n=20). Mediana okresu obserwacji wynosiła w przybliżeniu 30 miesięcy w obu grupach.

Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w subpopulacji 64 pacjentek pochodzenia chińskiego pozostawał zgodny z obserwacjami w ogólnej populacji chorych uwzględnionych w badaniu SOLO1 [1]. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: nudności (63,6%), anemia (56,8%) oraz wymioty (40,9%), z których anemia stanowiła najczęstsze zdarzenie/ działanie niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia. Konieczność przerwania podawania leku, redukcji dawki lub zakończenia leczenia raportowano w przypadku, odpowiednio: 56,8%, 27,3% oraz 6,8% pacjentek w grupie badanej (oraz odpowiednio u 30,0%, 10% oraz 0% pacjentek otrzymujących placebo w grupie kontrolnej) [3].

W abstrakcie konferencyjnym [6] z 2019 roku opisano wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania olaparybu w ramach badania SOLO1 dla ogólnej populacji chorych.

Mediana czasu do pierwszego wystąpienia najczęstszych zdarzeń niepożądanych (tj. nudności, wymiotów, zmęczenia/ astenii, anemii), a także wystąpienia neutropenii i trombocytopenii wynosiła < 3 miesiące. Pierwszy epizod trwał krócej niż 2 miesiące (mediana), za wyjątkiem zmęczenia/ astenii, które utrzymywało się < 4 miesiące. Jak podkreślono w referencyjnej publikacji [6], zdarzenia niepożądane obserwowane u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym, nabłonkowym rakiem jajnika były kontrolowane za pomocą leczenia objawowego lub/ i modyfikacji dawkowania, a niewielki odsetek chorych przerwał leczenie z powodu złej tolerancji terapii.

5.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ

Wyniki badania RCT o akronimie SOLO1 o wysokiej jakości wykazały, że stosowanie olaparybu w dawce 300 mg/2xdobę względem placebo w leczeniu podtrzymującym po 1. linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (stadium III-IV według FIGO) rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genach *BRCA1/2* wiązało się z istotnym klinicznie i statystycznie:

- estymowanym wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji lub zgonu o 36,1 miesięcy (49,9 vs 13,8 miesięcy),
- redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu w ocenie badaczy o 70% (HR=0,30; 95% CI: 0,23; 0,41; p<0,001, NNT=4),
- redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu w niezależnej ocenie centralnej o 72% (HR=0,28; 95% CI: 0,20; 0,39; p<0,001),
- wydłużeniem mediany czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 36,7 miesięcy,
- redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 70% (HR=0,30; 95% CI: 0,22; 0,40; p<0,0001),
- redukcją ryzyka drugiej progresji lub zgonu o 50% (HR=0,50; 95% CI: 0,35; 0,72; p<0,001; NNT=7),
- redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu po wystąpieniu progresji o 55% (HR=0,45; 95% CI: 0,32; 0,63; p<0,0001, NNT=6).

W momencie wykonywania analizy przez autorów badania, w żadnej z grup nie została jeszcze osiągnięta mediana czasu przeżycia całkowitego. Na podstawie dostępnych danych (dojrzałość 21%) nie wykazano istotnej różnicy między grupami w zakresie parametru OS (HR=0,95; p>0,05), jakkolwiek dane te nie były na tyle dojrzałe, aby je szerzej analizować.

W odniesieniu do jakości życia warunkowanej stanem zdrowia (HRQoL) ocenianej na podstawie kwestionariusza FACT-O, wykazano brak istotnej klinicznie różnicy między grupami, co przy dłuższej ekspozycji pacjentek na olaparyb niż w przypadku podawania placebo wskazuje, że obciążenie aktywnym leczeniem nie wpłynęło na pogorszenie jakości życia chorych.

Olaparyb był ogólnie dobrze tolerowany, a obserwowane zdarzenia niepożądane były łatwe do przewidzenia i nie kumulowały się. Do najczęściej raportowanych działań/ zdarzeń niepożądanych należały: nudności, zmęczenie/ astenia, wymioty, biegunka oraz anemia, które obserwowano istotnie częściej w grupie badanej poddanej terapii olaparybem. Anemia stanowiła również najczęstsze zdarzenie niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia, niemniej, większość raportowanych zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia i nie prowadziła do wycofania chorych z badania. Toksyczność leczenia była w większości przypadków opanowywana dzięki modyfikacji dawkowania, a częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była relatywnie niska (11,5%).

Wyniki analizy bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w ramach badania SOLO1 były zgodne z obserwacjami w innych badaniach klinicznych, w tym badania SOLO2 obejmującego pacjentki z nawrotowym rakiem jajnika, mimo dłuższego okresu leczenia.

Podsumowując, zastosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym i niskozróżnicowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej i mutacją w genach *BRCA1/2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny zapewnia imponujące i ekstremalnie obiecujące wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji o co najmniej 3 lata względem grupy kontrolnej otrzymującej placebo.

W momencie przeprowadzania analizy, w grupie badanej nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od progresji, a znaczny odsetek pacjentek pozostających przy życiu i wolnych od progresji wynoszący ponad 50% po upływie 4 lat od rozpoczęcia leczenia sugeruje, że u części chorych może dochodzić do trwałej remisji choroby. Tym samym, zastosowanie olaparybu już po 1. linii chemioterapii pozwoli na zmniejszenie odsetka osób leczonych z powodu nawrotu choroby.

Mimo, że dane z zakresu przeżycia całkowitego były niedojrzałe (w żadnej z grup nie osiągnięto mediany OS), na podstawie znamienne wydłużonego czasu wolnego od progresji można przypuszczać, że leczenie olaparybem przełoży się na istotne zwiększenie przeżycia całkowitego pacjentek.

Unikalne korzyści kliniczne w wyniku terapii olaparybem obejmujące również istotnie niższe ryzyko wystąpienia drugiej progresji lub zgonu, jak i odsunięcie w czasie konieczności podjęcia kolejnego leczenia, przewyższają ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, najczęściej o łagodnym/umiarkowanym nasileniu i dających się opanować dzięki modyfikacji dawkowania.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Wnioski te znajdują odzwierciedlenie w ocenie jakości życia chorych, wskazującej, że długa ekspozycja na aktywne leczenie i wynikające z niego obciążenie zdarzeniami niepożądanymi nie wpływa na jakość życia warunkowaną stanem zdrowia chorych.

Leczenie podtrzymujące za pomocą olaparybu po chemioterapii 1. linii umożliwi nie tylko dłuższe przeżycie bez progresji i jednocześnie utrzymanie w tym czasie dobrej jakości życia, ale także stwarza szansę uzyskania trwałej remisji choroby/ potencjalnego wyleczenia, co stanowi przełom w leczeniu raka jajnika.

Jak podkreślili eksperci kliniczni w rekomendacji wydanej przez agencję NICE [76], w kontekście aktualnego braku opcji terapeutycznych w podtrzymującym leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej u pacjentek z mutacją w *BRCA*, zastosowanie olaparybu będącego lekiem związanym z genomowym biologicznym czynnikiem predykcyjnym tj. mutacją *BRCA*, stanowi przełom w leczeniu tej grupy chorych, a obserwowane korzyści kliniczne zostały określone jako ekstremalnie obiecujące i bezprecedensowe.

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENEK Z PLATYNOWRAŻLIWYM, NAWROTOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem o akronimie SOLO2 (ENGOT-Ov21), w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie leczenia [9]-[22].

Do badania włączono pacjentki w wieku ≥ 18 lat z zaawansowanym, histologicznie potwierdzonym, platynowrażliwym, nawrotowym, surowicznym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które uzyskały całkowitą lub częściową odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny (zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.1. lub w oparciu o stężenie antygenu CA-125). W badaniu uwzględniono pacjentki, które otrzymały ≥ 2 linie leczenia opartego na chemioterapii zawierającej pochodne platyny, u których nawrót choroby wystąpił po upływie więcej niż 6 miesięcy od ukończenia przedostatniej chemioterapii opartej na związkach platyny (PFI >6 miesięcy) [9].

Pacjentki nie mogły wcześniej otrzymywać olaparybu lub innego inhibitora PARP. Dozwolone było wcześniejsze leczenie bewacyzumabem, z wyjątkiem sytuacji, gdy wchodził on w skład schematów bezpośrednio poprzedzających randomizację.

Kryterium włączenia do badania stanowiło potwierdzenie nosicielstwa patogenicznej lub potencjalnie patogenicznej germinacyjnej mutacji *BRCA1/2* na podstawie badania genetycznego z krwi lub tkanki guza przy użyciu testu wykonywanego lokalnie lub testu Myriad CLIA Integrated BRCA^{Analysis}® [9].

W okresie od 3 września 2013 roku do 21 listopada 2014 roku, 295 pacjentek spełniających kryteria włączenia do badania zostało stratyfikowanych na podstawie rodzaju odpowiedzi na wcześniejszą chemioterapię z pochodnymi platyny (całkowita/ częściowa odpowiedź na leczenie) oraz parametru PFI ($>6-12$ miesięcy/ >12 miesięcy) i losowo przydzielonych do 2 grup:

- grupy badanej, w której podawano olaparyb w dawce 300 mg/2x dobę (w postaci 2 tabletek po 150 mg), N=196,
- grupy kontrolnej, w której stosowano placebo 2x dobę, N=99.

Randomizacja została przeprowadzona w czasie 8 tygodni od przyjęcia przez chore ostatniej dawki chemioterapii. Grupy były porównywalne pod względem demograficznym oraz klinicznym. Łącznie 33 pacjentki (17%) z grupy badanej oraz 20 (20%) chorych z grupy kontrolnej otrzymywało leczenie z bewacyzumabem przed ostatnią chemioterapią opartą na pochodnych platyny przed randomizacją [5]. Odpowiednio 93% chorych z grupy badanej oraz 87% chorych z grupy kontrolnej miało rozpoznanie nabłonkowego raka jajnika o typie surowiczym; 5% oraz 8% - endometrialnym, a 2% oraz 5% - mieszanym [9].

Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub decyzji lekarza o jego przerwaniu ze względu na brak dalszych korzyści klinicznych z terapii. W celu opanowania toksyczności możliwe było tymczasowe przerwanie dawkowania lub redukcja stosowanej dawki [9].

Badania za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego przeprowadzono co 12 tygodni do 72. tygodnia trwania badania, a następnie co 24 tygodnie do czasu wystąpienia progresji choroby. Dodatkowo, wyniki badań obrazowych analizowane były w sposób zamaskowany przez niezależny komitet centralny. Po wystąpieniu progresji pacjentki były monitorowane co 12 tygodni [9].

Pierwszorzędowym punktem końcowym poddanym ocenie w badaniu SOLO2 było przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS), definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby (ocenianej na podstawie zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.) lub zgonu. Analiza wrażliwości przeprowadzona była w sposób zamaskowany przez niezależną komisję centralną. Przeprowadzono także planową analizę czasu przeżycia wolnego od progresji w podgrupach, w zależności od szeregu czynników prognostycznych, m.in. od wcześniejszej terapii bewacyzumabem.

Do drugorzędowych punktów końcowych nalażały:

- czas przeżycia do drugiej progresji (czas od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji [określonej na podstawie kryteriów RECIST, stężenia antygenu CA-125 lub objawów progresji] lub zgonu; PFS2),
- czas przeżycia do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu,
- czas przeżycia do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu,
- czas do zakończenia leczenia lub zgonu,
- czas przeżycia do najwcześniejszej progresji (określonej na podstawie kryteriów RECIST lub stężenia antygenu CA-125) lub zgonu,
- czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS)
- jakość życia warunkowana stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HRQoL; HRQoL),
- bezpieczeństwo terapii (rodzaj i częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgodnie z kryteriami *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, ver. 4.0.) [9].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Jakość życia warunkowana stanem zdrowia (HRQoL) była oceniana za pomocą wskaźnika *Trial Outcome Index* (TOI) będącego sumą punktów uzyskanych w kwestionariuszu FACT-O (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Cancer*), a także za pomocą kwestionariusza EuroQoL (ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire*) obejmującego 5 kategorii w 5 poziomach (EQ-5D). Kwestionariusze uzupełniane były co 12 tygodni przez 24 miesiące lub do momentu analizy pierwszorzędnego punktu końcowego, cokolwiek nastąpiło wcześniej [9].

W celu dokładnego oszacowania parametru HR, analizę czasu przeżycia wolnego od progresji lub czasu do wystąpienia drugiej progresji planowano wykonać po wystąpieniu łącznie 192 zdarzeń (progresja lub zgon; dojrzałość danych ok. 65%).

Analizę skuteczności klinicznej oraz zmiany jakości życia przeprowadzono w populacji ITT, która obejmowała wszystkie pacjentki poddane randomizacji. Bezpieczeństwo terapii oceniano u wszystkich pacjentek z populacji ITT, które otrzymały co najmniej 1 dawkę leku (*safety analysis set*) [9].

Odpowiednio 153 (78%) oraz 83 (84%) pacjentek z grupy badanej oraz grupy kontrolnej włączonych do badania miało wcześniej rozpoznaną mutację *BRCA1/2* na podstawie testów lokalnych, niemniej wszystkie pacjentki w ramach badania klinicznego poddane zostały testom potwierdzającym nosicielstwo mutacji, które stwierdzono u 190 (97%) chorych w grupie badanej oraz u 96 (97%) chorych w grupie kontrolnej.

Test Myriad Genetics nie potwierdził patogenicznej lub potencjalnie patogenicznej mutacji *BRCA1/2* u 9 pacjentek (6 w grupie badanej oraz 3 w grupie kontrolnej), z czego 4 przypadki dotyczyły wariantu o niejasnym znaczeniu (ang. *unknown significance*), 2 chore miały dziki typ *BRCA1/2*, a w przypadku 3 pacjentek wynik testu potwierdzającego nie był znany. U żadnej pacjentki nie stwierdzono somatycznej mutacji *BRCA1/2* [9].

Mediana czasu leczenia w grupie badanej wynosiła 19,4 miesiące (IQR: 8,2; 25,5 miesięcy) [średnia - 17,5 miesięcy, SD=9,8], a w grupie kontrolnej – 5,6 miesiące (IQR: 3,7; 11,0) [średnia - 9,0 miesięcy, SD=8,1] [5]. Mediana okresu obserwacji dla pierwszorzędnego punktu końcowego wynosiła 22,1 miesiące (IQR: 21,9 – 27,4) w grupie badanej oraz 22,2 miesiące (IQR: 8,3 – 27,5) w grupie kontrolnej. W momencie zbierania danych (*data cutoff* – 19 września 2016 r.), 294 z 295 pacjentek poddanych randomizacji otrzymało leczenie (1 chora została zrandomizowana nieprawidłowo do grupy badanej i nie otrzymywała leku); 83 z 195 pacjentek (43%) stosowało nadal olaparyb, a 13 z 99 chorych (13%) – placebo [9].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 18. Opis metodyki badania o akronimie SOLO2 (ENGOT-Ov21).

Opis metodyki badania	
Metodyka badania	<p>Badanie RCT III fazy, wieloośrodkowe (123 ośrodki kliniczne w 16 państwach), prospektywne, podwójnie zaslepione, grupy równoległe. Rodzaj testowanej hipotezy: <i>superiority</i> względem placebo.</p> <p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - histologicznie potwierdzony, platynowrażliwy, nawrotowy, surowiczy lub endometrialny rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, - co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia oparte na chemioterapii zawierającej pochodne platyny, z uzyskaniem całkowitej lub częściowej odpowiedzi na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny (zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.1. lub stężenie antygenu CA-125), - nawrót choroby po upływie więcej niż 6 miesięcy od ukończenia przedostatniej chemioterapii opartej na związkach platyny (PFI >6 miesięcy) [platynowrażliwość], - potwierdzenie patogenicznej lub potencjalnie patogenicznej germlinalnej mutacji w <i>BRCA1/2</i> (konieczność dostarczenia przez chorą 2 próbek krwi do potwierdzenia mutacji germlinalnej), <ul style="list-style-type: none"> - stan sprawności ogólnej 0-1 według ECOG, - prawidłowa funkcja organów i szpiku kostnego w okresie 28 dni przed randomizacją, <ul style="list-style-type: none"> - świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. <p>Powyższe kryteria włączenia pochodzą z pełnotekstowej publikacji [9]. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 14.4.) na podstawie danych z suplementu do publikacji [9].</p>
Populacja	Dorośle pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym, surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.
Grupa badana	Olaparyb, N=196.
Grupa kontrolna	Placebo, N=99.
Okres leczenia i obserwacji	Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub decyzji lekarza o jego przerwaniu ze względu na brak dalszych korzyści klinicznych z terapii.
Dawka	Olaparyb w postaci tabletek – 300 mg/ 2x na dobę. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Lynparza® [28]/ proponowanym programem lekowym.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Czas przeżycia wolny od progresji; PFS	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <p>Czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby (według zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.) lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn – w ocenie badacza.</p> <p>Analiza wrażliwości:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji w ocenie centralnej, niezależnej komisji (w sposób zamaskowany).
Czas przeżycia do drugiej progresji	Czas od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji (według kryteriów RECIST, stężenia antygenu CA-125 lub objawów progresji) lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn.
Parametry oceniane po wystąpieniu progresji	Czas od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu. Czas od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu.
Czas przeżycia całkowitego; OS	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn.
Inne parametry przeżywalności	Czas od randomizacji do zakończenia leczenia lub wystąpienia zgonu. Czas od randomizacji do najwcześniejszej progresji (określonej na podstawie kryteriów RECIST lub stężenia antygenu CA-125) lub wystąpienia zgonu.
Jakość życia (HRQoL)	Jakość życia oceniano za pomocą wskaźnika <i>Trial Outcome Index score</i> określonego na podstawie kwestionariusza FACT-O (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Cancer</i>) oraz kwestionariusza EuroQoL (ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire; EQ-5D</i>).
Inne punkty końcowe	<p>Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji w podgrupach, w zależności od szeregu czynników prognostycznych, w tym od wcześniejszej terapii bewacyzumabem lub obecności mutacji w <i>BRCA1/2</i> potwierdzonej za pomocą testu <i>Myriad Genetics</i>.</p> <p>Skuteczność leczenia w zależności od rodzaju mutacji w genach <i>BRCA1/2</i> oraz ekspozycji na olaparyb w grupie badanej.</p>
Profil bezpieczeństwa i tolerancja leczenia	Zdarzenia niepożądane oceniano i klasyfikowano zgodnie z kryteriami <i>Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i> wersja 4.0.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Metodyka oceny punktów końcowych

Analizę skuteczności klinicznej oraz zmiany jakości życia przeprowadzono w populacji ITT, która obejmowała wszystkie pacjentki poddane randomizacji. Bezpieczeństwo terapii oceniano u wszystkich pacjentek z populacji ITT, które otrzymały co najmniej 1 dawkę leku.

Ponieważ wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące przede wszystkim z głównych publikacji pełnotekstowych [9], [10] (wraz z Suplementem), które uzupełniono o dodatkowe dane i/lub wyniki subanaliz przedstawione w abstraktach konferencyjnych [11]-[20].

Szczegółowy opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu przedstawiono w Aneksie w rozdziale 14.12.

6.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENEK Z PLATYNOWRAŻLIWYM, NAWROTOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWEJ

Czas przeżycia wolny od progresji choroby; PFS

Analizę czasu przeżycia wolnego od progresji przeprowadzono po wystąpieniu 187 zdarzeń (progresja choroby lub zgon) potwierdzonych przez badaczy (107 [55%] oraz 80 [81%] zdarzeń, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej; dojrzałość danych – 63%) [9].

Określone na podstawie krzywych Kaplana-Meiera odsetki pacjentek wolnych od progresji choroby lub zgonu wynosiły w:

- 1. roku: 65% (95% CI: 57,8; 71,4) vs 21% (95% CI: 13,3; 29,6), odpowiednio w grupie leczonej olaparybem oraz w grupie otrzymującej placebo,
- 2. roku: 43% (95% CI: 35,5; 50,4) vs 15% (95% CI: 8,6; 23,2) [5].

Mediana czasu przeżycia do progresji choroby lub zgonu wyniosła 19,1 miesiący w grupie badanej oraz 5,5 miesiący w grupie kontrolnej; leczenie olaparybem istotnie statystycznie i klinicznie wydłużyło medianę czasu przeżycia wolnego od progresji o 13,6 miesiący względem placebo.

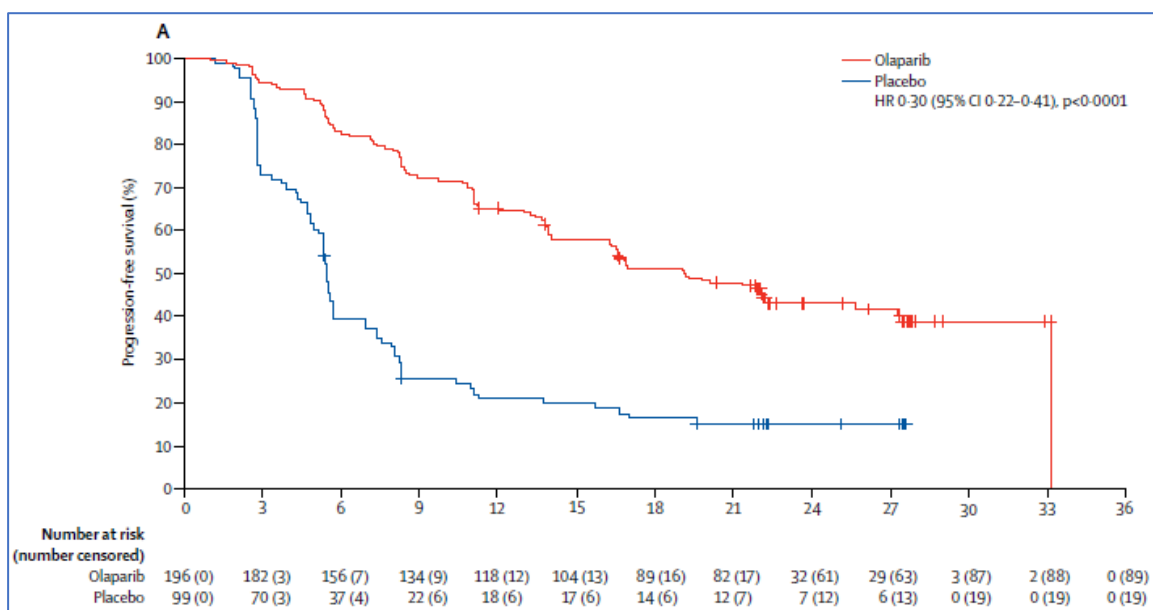
Tabela 19. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie badaczy (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [9], [14], [18], [21].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=196	Grupa kontrolna placebo N=99	HR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]**
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	19,1 [16,3; 25,7]	5,5 [5,2; 5,8]	0,30 [0,22; 0,41]	<0,0001	4 [3; 7]

* dane przedstawione w publikacji [5]. **Parametr NNT obliczono na podstawie liczby zdarzeń w grupie badanej i grupie kontrolnej, wynoszącej odpowiednio: 107 oraz 80, dla całego okresu obserwacji (*data cutoff* – 19 września 2016 r.).

Wykazano, że stosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym po ≥ 2 liniach chemioterapii opartej na pochodnych platyny wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 70% w porównaniu do podawania placebo w grupie kontrolnej (HR=0,30; 95% CI: 0,22; 0,41; $p < 0,001$).

Parametr NNT wyniósł 4 (95% CI: 3; 7), co oznacza, że podawanie olaparybu zamiast placebo czterem pacjentkom wiąże się z brakiem progresji lub zgonu u jednej chorej w tej grupie w okresie obserwacji wynoszącym około 22 miesięcy.



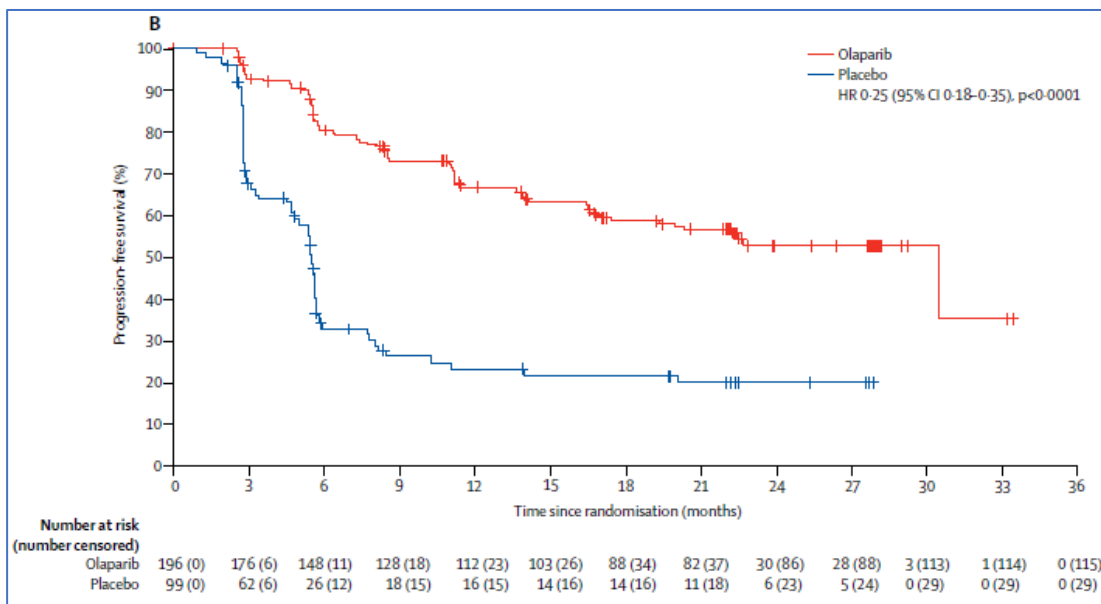
Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji – ocena badaczy [9].

Analizy wrażliwości dla parametru PFS

Analiza wrażliwości przeprowadzona w sposób zamaskowany przez niezależną komisję centralną na podstawie 151 zdarzeń (81 w grupie badanej oraz 70 w grupie kontrolnej; dojrzałość danych – 51%) wskazała, że stosowanie olaparybu wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji lub zgonu o 75% (HR=0,25; 95% CI: 0,18; 0,35; $p < 0,0001$).

Parametr NNT wyniósł 4 (95% CI: 3; 6), co oznacza, że podawanie olaparybu zamiast placebo czterem pacjentkom wiąże się z brakiem wystąpienia progresji lub zgonu u jednej chorej w tej grupie w danym okresie obserwacji.

Oszacowana mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 30,2 miesiące (95% CI: 19,8; nie osiągnięto) w grupie badanej oraz 5,5 miesiące (95% CI: 4,8; 5,6) w grupie kontrolnej, a więc leczenie olaparybem istotnie statystycznie i klinicznie wydłużyło medianę czasu wolnego od progresji o 24,7 miesiące względem placebo [9], [14].



Wykres 5. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji – centralna ocena niezależnej komisji [9].

Analiza PFS przeprowadzona centralnie przez niezależną komisję wskazała na dłuższą medianę czasu przeżycia wolnego od progresji niż w przypadku oceny badaczy. Rozbieżność ta mogła wynikać z informatywnego cenzorowania.

Analiza parametru PFS w podgrupach

Analiza przeprowadzona w subpopulacji 53 pacjentek, które otrzymywały bewacyzumab przed ostatnią chemioterapią opartą na pochodnych platyny (przed randomizacją) wykazała, że mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była dłuższa o 11,9 miesiące w grupie pacjentek poddanych leczeniu olaparybem (17,0 miesiące; 95% CI: 10,8; nie osiągnięto) względem grupy kontrolnej otrzymującej placebo (5,1 miesiące; 95% CI: 2,9; 5,4), a stosowanie olaparybu wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 86% (HR=0,14; 95% CI: 0,07; 0,28; p<0,0001). Wyniki te wskazują, że uprzednie zastosowanie bewacyzumabu nie ogranicza klinicznych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania olaparybu [9].

Wykonano również subanalizę parametru PFS wśród pacjentek, u których potwierdzono patogenną lub potencjalnie patogenną mutację w genie *BRCA1* lub *BRCA2* w teście Myriad w ramach badania klinicznego (97%; 190 chorych w grupie badanej oraz 96 chorych w grupie kontrolnej). W tym przypadku, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była o 13,8 miesięcy dłuższa w grupie chorych stosujących olaparyb (19,3 miesiące; 95% CI: 16,5; 27,3) względem placebo podawanego w grupie kontrolnej (5,5 miesiące; 95% CI: 5,0; 5,8), a terapia olaparybem wiązała się z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 67% (HR=0,33; 95% CI: 0,24; 0,44; $p < 0,0001$) [9], [21].

Czas przeżycia do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii

Mediana czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub wystąpienia zgonu po progresji wynosiła 27,9 miesięcy (95% CI: 22,6; nie osiągnięto) w grupie pacjentek poddanych terapii olaparybem oraz 7,1 miesięcy (95% CI: 6,3; 8,3) w grupie kontrolnej otrzymującej placebo [5], [21].

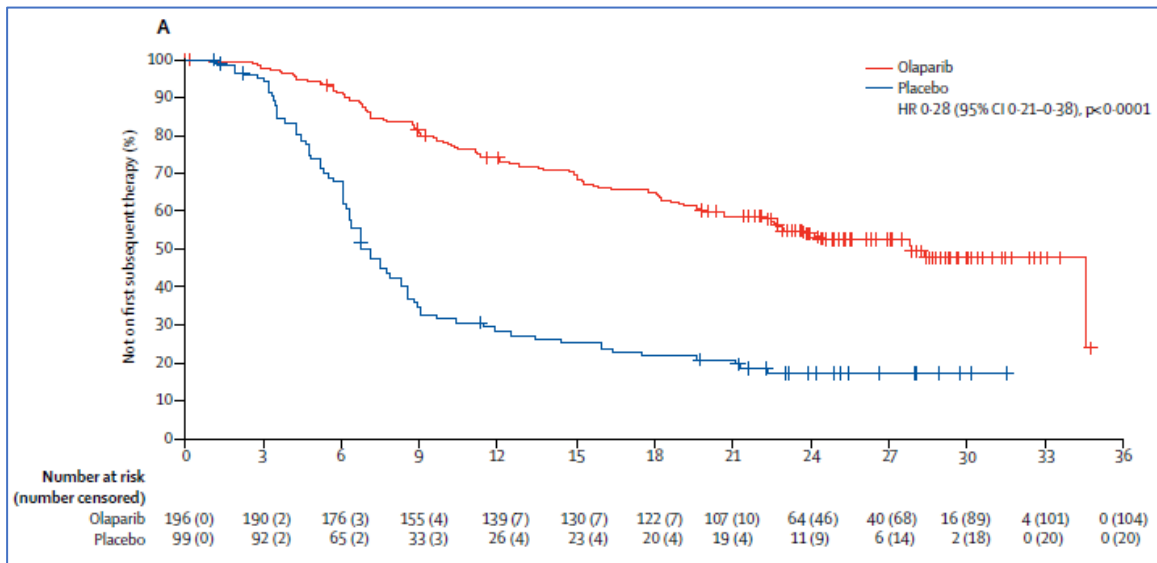
Tabela 20. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [9], [21].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=196	Grupa kontrolna placebo N=99	HR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]**
Czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu	27,9 [22,6; NC]	7,1 [6,3; 8,3]	0,28 [0,21; 0,38]	<0,0001	4 [3; 5]

* dane przedstawione w publikacji [5]. **Parametr NNT obliczono na podstawie liczby zdarzeń w grupie badanej i grupie kontrolnej, wynoszącej odpowiednio: 92 oraz 79, dla całego okresu obserwacji (*data cutoff* – 19 września 2016 r.). NC – ang. *not calculable*; nie osiągnięto.

Zastosowanie olaparybu wpłynęło na istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie mediany czasu przeżycia do pierwszej kolejnej terapii o 20,8 miesięcy względem grupy kontrolnej oraz istotną statystycznie redukcję ryzyka rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu o 72% (HR=0,28; 95% CI: 0,21; 0,38; $p < 0,0001$).

Parametr NNT wyniósł 4 (95% CI: 3; 5), co oznacza, że podawanie olaparybu zamiast placebo czterem pacjentkom wiąże się z brakiem konieczności rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub brakiem zgonu u jednej chorej w tej grupie w danym okresie obserwacji.



Wykres 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii [9].

Czas przeżycia do drugiej progresji

W momencie przeprowadzenia analizy (po wystąpieniu 119 zdarzeń; 36% w grupie badanej oraz 50% w grupie kontrolnej; dojrzałość danych – 40%) mediana czasu do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu nie została osiągnięta w grupie badanej (95% CI: 24,1; nie osiągnięto), natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 18,4 miesiące (95% CI: 15,4; 22,8) [9].

Tabela 21. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (mediana; 95% CI [miesiące]); populacja ITT [9], [14], [21].

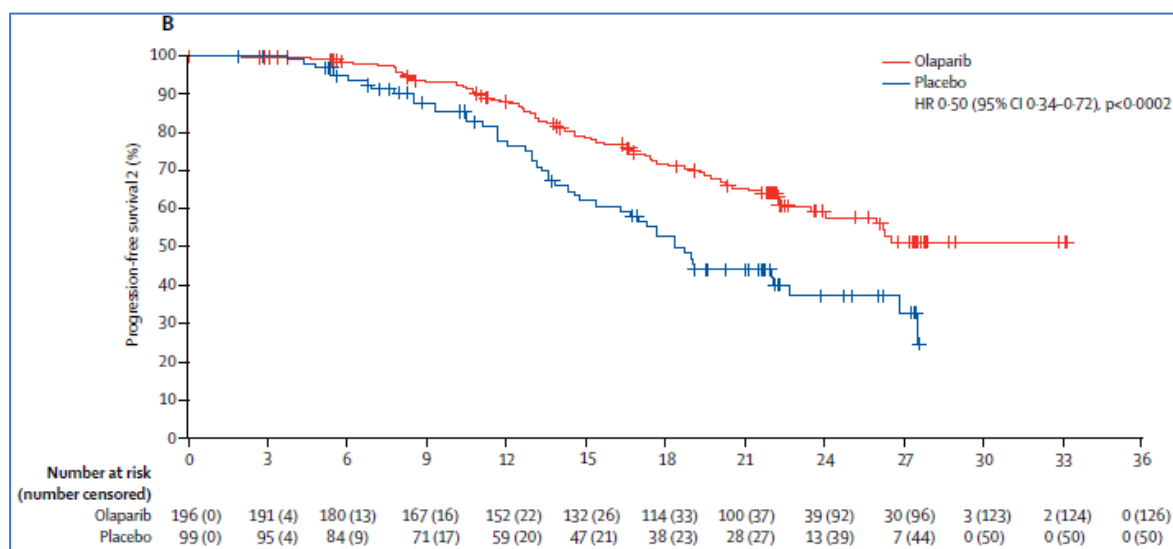
Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=196	Grupa kontrolna placebo N=99	HR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]**
Czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu	nie osiągnięto [24,1; NC]	18,4 [15,4; 22,8]	0,50 [0,34; 0,72]	<0,0002	8 [4; 54]

* dane przedstawione w publikacji [5]. **Parametr NNT obliczono na podstawie liczby zdarzeń w grupie badanej i grupie kontrolnej, wynoszącej odpowiednio: 70 oraz 49, dla całego okresu obserwacji (*data cutoff* – 19 września 2016 r.). NC – ang. *not calculable*; nie osiągnięto.

Stosowanie olaparybu wiązało się z istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem mediany czasu przeżycia do drugiej progresji oraz istotną statystycznie redukcją ryzyka drugiej progresji choroby lub zgonu o 50% w porównaniu do placebo (HR=0,50; 95% CI: 0,34; 0,72; p<0,0002).

Parametr NNT wyniósł 8 (95% CI: 4; 54), co oznacza, że podawanie olaparybu zamiast placebo ośmiu pacjentkom wiąże się z brakiem wystąpienia drugiej progresji lub zgonu u jednej chorej w tej grupie w danym okresie obserwacji.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Wykres 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od drugiej progresji [9].

Czas przeżycia do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii

Mediana czasu do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub wystąpienia zgonu po progresji nie została osiągnięta w grupie pacjentek otrzymujących olaparyb, natomiast w grupie kontrolnej, w której podawano placebo wyniosła 18,2 miesiące (95% CI: 15,0; 20,5); dojrzałość danych wynosiła 43% [9], [21].

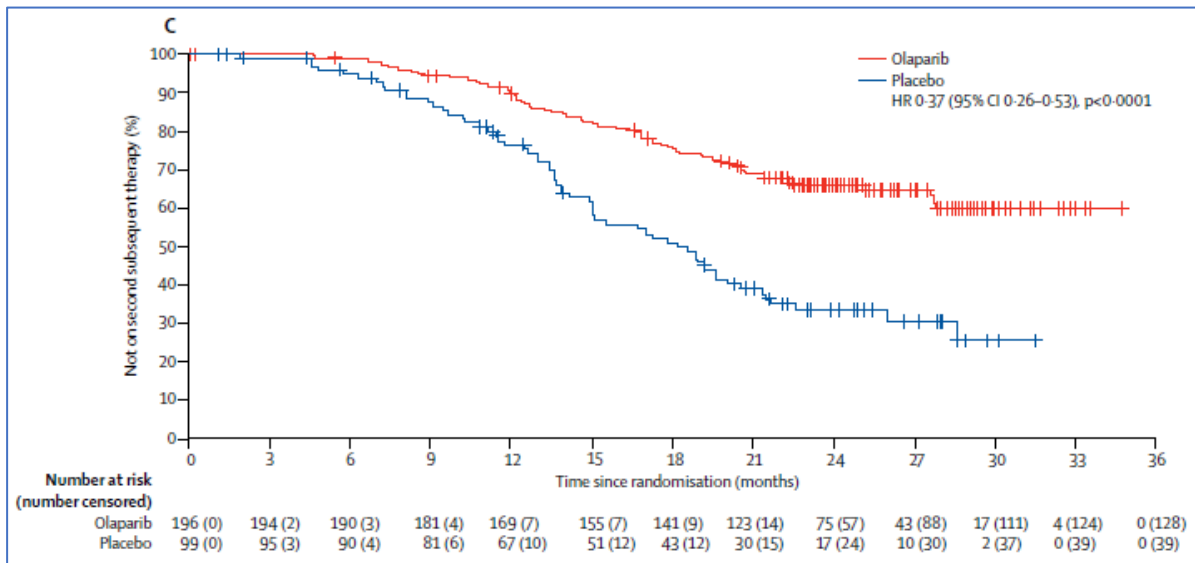
Tabela 22. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [9], [21].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=196	Grupa kontrolna placebo N=99	HR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]**
Czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii lub zgonu	nie osiągnięto [NC]	18,2 [15,0; 20,5]	0,37 [0,26; 0,53]	<0,0001	4 [3; 8]

* dane przedstawione w publikacji [5]. **Parametr NNT obliczono na podstawie liczby zdarzeń w grupie badanej i grupie kontrolnej, wynoszącej odpowiednio: 68 oraz 60, dla całego okresu obserwacji (*data cutoff* – 19 września 2016 r.). NC – ang. *not calculable*; nie osiągnięto.

Terapia olaparybem wpłynęła na wydłużenie mediany czasu przeżycia do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii i wiązała się z istotną statystycznie redukcją ryzyka drugiej kolejnej terapii lub zgonu o 63% względem placebo podawanego w grupie kontrolnej (HR=0,37; 95% CI: 0,26; 0,53; p<0,0001). Parametr NNT wyniósł 4 (95% CI: 3; 8), co oznacza, że podawanie olaparybu zamiast placebo czterem pacjentkom wiąże się z brakiem konieczności rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub brakiem zgonu u jednej chorej w tej grupie w danym okresie obserwacji.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Wykres 8. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii [9].

Czas przeżycia całkowitego

W momencie przeprowadzenia analizy danych (19 września 2016 roku), wyniki z zakresu przeżycia całkowitego były dojrzałe tylko w 24%; raportowano 45 (23%) zdarzeń w grupie badanej oraz 27 (27%) zdarzeń w grupie kontrolnej, a mediany czasu przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte w żadnej z grup [9].

Tabela 23. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia całkowitego (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [9], [21].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=196	Grupa kontrolna placebo N=99	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas przeżycia całkowitego	nie osiągnięto [NC]	nie osiągnięto [NC]	0,80 [0,50; 1,31]	0,43

* dane przedstawione w publikacji [5].

Dostępne dane wskazały na brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn (HR=0,80; 95% CI: 0,50; 1,31; p=0,43).

Ostateczne wyniki dla przeżycia całkowitego zostaną przedstawione gdy dane osiągną 60% dojrzałości, czego należy spodziewać się w połowie roku 2019.

Jakość życia

Jakość życia warunkowana stanem zdrowia (HRQoL) oceniana była za pomocą wskaźnika *Trial Outcome Index* (TOI) wyliczonego na podstawie wiarygodnego i odpowiednio zwalidowanego kwestionariusza FACT-O (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Cancer*), a także za pomocą kwestionariusza EuroQoL (ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire; EQ-5D*).

W badaniu analizowano również wskaźnik Q-TWiST określający czas przeżycia bez objawów choroby lub toksyczności leczenia skorygowany o jakość. Składowe Q-TWiST obejmują parametry takie jak:

- toksyczność (czas trwania istotnych klinicznie objawów niepożądanych przed progresją choroby; TOX),
- TWiST (czas bez objawów choroby i toksyczności, a więc będący różnicą między czasem wolnym od progresji, a czasem trwania objawów niepożądanych leczenia [TWiST=PFS-TOX]),
- nawrót choroby (czas przeżycia po progresji; REL) [10].

W badaniu SOLO2, parametr TWiST definiowany był jako czas bez istotnych objawów toksyczności tj. nudności, wymiotów oraz zmęczenia o nasileniu ≥ 2 stopnia ocenianych na podstawie kryteriów CTCAE v.4.0. występujących po randomizacji a przed progresją choroby zdefiniowaną w protokole badania.

Innym drugorzędowym parametrem w planowanej analizie jakości życia chorych włączonych do badania SOLO2 był wskaźnik QAPFS określający czas przeżycia wolny od progresji choroby skorygowany o jakość i oszacowany w oparciu o wartość PFS oraz stan zdrowia określany punktowo za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L w okresie od randomizacji do progresji choroby [10].

Wśród pacjentów, którzy nadal brali udział w badaniu, stopień *compliance* względem wypełniania kwestionariuszy FACT-O oraz EQ-5D-5L w 49. tygodniu wynosił 91% w grupie badanej poddanej leczeniu olaparybem oraz 92% w grupie kontrolnej, w której podawano placebo, natomiast w momencie zakończenia leczenia, wynosił 68% zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej [10].

Średnia, wyjściowa wartość wskaźnika TOI wynosiła 75,26 punktów (SD=13,78) u pacjentek przydzielonych do grupy badanej oraz 77,12 punktów (SD=11,35) w przypadku chorych otrzymujących placebo. Wyniki analizy wykazały, że leczenie olaparybem nie wpływało negatywnie na wartość parametru TOI w czasie pierwszych 12 miesięcy trwania badania [6]. Średnia adjustowana zmiana wskaźnika w czasie 12 miesięcy względem wartości wyjściowych wynosiła -2,90 (95% CI: -4,13; -1,67) w grupie 185 pacjentek leczonych olaparybem -2,87 (95% CI: -4,64; -1,10) w grupie 94 pacjentek otrzymujących placebo, a różnica zmian między grupami nie była statystycznie istotna (-0,03; 95% CI: -2,19; 2,13; $p=0,98$). Łącznie 11 (6%) pacjentek z grupy badanej oraz 5 (5%) z grupy kontrolnej zostało wykluczonych z analizy ze względu na niestosowanie się do wymogu wypełniania kwestionariusza FACT-O [9], [10], [21].

Średnia całkowita liczba punktów uzyskanych w kwestionariuszu FACT-O, jak i w ocenie poszczególnych obszarów jakości życia tj. dobrostanu fizycznego, społecznego lub rodzinnego, emocjonalnego i czynnościowego, również pozostawała stała w czasie leczenia olaparybem [10].

Stosowanie olaparybu wiązało się ponadto z istotnymi korzyściami dla pacjentek określonymi na podstawie wskaźników QAPFS oraz TWiST, mimo obserwowanej toksyczności leczenia [10].

Średnia wartość QAPFS czyli czas przeżycia dobrej jakości, wolny od progresji był o 6,68 miesięcy dłuższy w grupie badanej niż w przypadku stosowania placebo, a różnica między grupami była statystycznie istotna (13,96 vs 7,28 miesięcy; MD=6,68; 95% CI: 4,98; 8,54; $p < 0,0001$) [10], [19], [20].

Również średnia wartość TWiST czyli czas przeżycia bez progresji choroby oraz toksyczności leczenia był dłuższy o 7,33 miesiące w w grupie pacjentek otrzymujących olaparyb w porównaniu do grupy kontrolnej (15,03 vs 7,70 miesięcy; MD=7,33; 95% CI: 4,70; 8,96; $p < 0,0001$) [10], [19].

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła, że korzyść kliniczna w postaci TWiST tj. czasu przeżycia bez progresji choroby oraz toksyczności leczenia w wyniku stosowania olaparybu utrzymywała się nawet po uwzględnieniu wszystkich działań niepożądanych o nasileniu ≥ 2 stopnia (13,70 vs 7,08 miesięcy; MD= 6,62; 95% CI: 4,08; 8,25) [10].

Opis kwestionariuszy wykorzystanych w analizie jakości życia znajduje się w Aneksie.

Czas przeżycia do najwcześniejszej progresji

Mediana czasu do wystąpienia najwcześniejszej progresji (definiowanej na podstawie kryteriów RECIST lub stężenia antygenu CA-125) lub zgonu wynosiła 16,9 miesięcy (95% CI: 14,6; 22,3) w grupie badanej oraz 4,9 miesięcy (95% CI: 3,7; 5,6) w grupie kontrolnej [9].

Tabela 24. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia do najwcześniejszej progresji lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [9], [21].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=196	Grupa kontrolna placebo N=99	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas przeżycia do najwcześniejszej progresji lub zgonu	16,9 [14,6; 22,3]	4,9 [3,7; 5,6]	0,30 [0,23; 0,41]	<0,0001

* dane przedstawione w publikacji [5] - *Supplementary Appendix*. Oszacowanie parametru NNT było niemożliwe ze względu na brak odpowiednich danych dychotomicznych.

Stosowanie olaparybu wiązało się z wydłużeniem mediany czasu przeżycia do najwcześniejszej progresji o 12 miesięcy względem placebo podawanego w grupie kontrolnej oraz istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia najwcześniejszej progresji lub zgonu o 70% (HR=0,30; 95% CI: 0,23; 0,41; $p < 0,0001$).

Czas do zakończenia leczenia lub zgonu

Mediana czasu do zakończenia leczenia lub wystąpienia zgonu wynosiła 19,4 miesiące (95% CI: 14,9; 26,9) w grupie badanej oraz 5,6 miesięcy (95% CI: 5,0; 7,0) w grupie kontrolnej [9], [21].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 25. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas do zakończenia leczenia lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [9], [21].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=196	Grupa kontrolna placebo N=99	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do zakończenia leczenia lub zgonu	19,4 [14,9; 26,9]	5,6 [5,0; 7,0]	0,31 [0,23; 0,42]	<0,0001

* dane przedstawione w publikacji [5] - *Supplementary Appendix*. Oszacowanie parametru NNT było niemożliwe ze względu na brak odpowiednich danych dychotomicznych.

Leczenie olaparybem wiązało się z wydłużeniem mediany czasu do zakończenia leczenia lub wystąpienia zgonu o 13,8 miesięcy w porównaniu do podawania placebo w grupie kontrolnej, a ryzyko zakończenia leczenia lub zgonu było istotnie statystycznie (o 69%) niższe w wyniku stosowania olaparybu (HR=0,31; 95% CI: 0,23; 0,42; p<0,0001).

Dane z abstraktów konferencyjnych

Subanaliza przeprowadzona w kohorcie pacjentek narodowości chińskiej

W abstrakcie [11] przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej wśród 32 pacjentek uczestniczących w badaniu SOLO2 w 13 ośrodkach klinicznych w Chinach; 22 chore otrzymywały olaparyb a 10 – placebo.

W ocenie badaczy mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 13,8 miesięcy w grupie badanej oraz 5,5 miesięcy w grupie kontrolnej (dojrzałość danych – 66%). Stosowanie olaparybu wiązało się z redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 56% względem placebo (HR=0,44; 95% CI: 0,17; 1,19; p=0,0776). W ocenie zamaskowanego, niezależnego komitetu centralnego mediana czasu przeżycia wolnego od progresji nie została osiągnięta w grupie badanej, natomiast w grupie kontrolnej wynosiła 5,6 miesięcy (dojrzałość danych – 38%), a stosowanie olaparybu wiązało się z redukcją ryzyka progresji lub zgonu o 61% względem placebo (HR=0,39; 95% CI: 0,12; 1,32; p=0,0988).

Różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ze względu na małą liczebność próby [11].

Subanaliza czasu przeżycia wolnego od progresji w zależności od liczby wcześniejszych linii leczenia

W abstrakcie [12] przedstawiono wyniki analizy parametru PFS w zależności od liczby otrzymanych wcześniej linii chemioterapii opartych na pochodnych platyny.

Spośród 295 pacjentek poddanych randomizacji, 195 chorych otrzymywało olaparyb, a 99 chorych – placebo. Łącznie 85 (43,4%) pacjentek z grupy badanej oraz 37 (37,4%) pacjentek z grupy kontrolnej poddanych zostało wcześniej ≥ 3 liniom chemioterapii zawierającej pochodne platyny [12].

Tabela 26. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby w zależności od liczby wcześniejszych linii leczenia (mediana, 95% CI [miesiące]) [12].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb	Grupa kontrolna placebo	HR [95% CI]*	Wartość p**	NNT [95% CI]**
2 linie chemioterapii	22,1 N=110	5,7 N=62	0,38 [0,26; 0,57]	<0,05	6 [4; 26]
3 linie chemioterapii	16,9 N=60	5,1 N=20	0,24 [0,13; 0,42]		3 [2; 6]
≥4 linie chemioterapii	17,0 N=25	5,4 N=17	0,26 [0,13; 0,51]		3 [2; 7]

* dane przedstawione w abstrakcie [12]. ** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych dychotomicznych: liczby zdarzeń w grupie badanej/ kontrolnej wynoszących, odpowiednio: 57/ 44; 34/ 19; 16/17, w subpopulacji chorych, które otrzymały wcześniej 2, 3 lub ≥4 linii leczenia [12].

Wśród 110 pacjentek z grupy badanej oraz 62 pacjentek z grupy kontrolnej, które otrzymały wcześniej 2 linie chemioterapii, stosowanie olaparybu wiązało się z wydłużeniem mediany PFS o 16,4 miesiący oraz istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji lub zgonu o 62% (HR=0,38; 95% CI: 0,26; 0,57; $p<0,05$) w porównaniu do placebo (NNT=6; 95% CI: 4; 26).

W przypadku 60 pacjentek z grupy badanej oraz 20 chorych z grupy kontrolnej, które poddane zostały wcześniej 3 liniom leczenia, stosowanie olaparybu wiązało się z wydłużeniem mediany PFS o 11,8 miesiący oraz istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji lub zgonu o 76% (HR=0,24; 95% CI: 0,13; 0,42; $p<0,05$) względem placebo (NNT=3; 95% CI: 2; 6).

Wśród 25 pacjentek z grupy badanej oraz 17 pacjentek z grupy kontrolnej, które otrzymały wcześniej ≥4 linie chemioterapii, leczenie olaparybem wiązało się z wydłużeniem mediany PFS o 11,6 miesiący oraz istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji lub zgonu o 74% (HR=0,26; 95% CI: 0,13; 0,51; $p<0,05$) względem placebo (NNT=3; 95% CI: 2; 7).

Podsumowując, leczenie podtrzymujące za pomocą olaparybu w porównaniu do stosowania placebo w grupie kontrolnej w istotny sposób wydłużało czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, niezależnie od liczby otrzymanych wcześniej linii leczenia.

Subanaliza czasu przeżycia wolnego od progresji w zależności od odpowiedzi na wcześniejszą chemioterapię opartą na pochodnych platyny

W abstrakcie [13] przedstawiono wyniki analizy parametru PFS w zależności od rodzaju odpowiedzi na chemioterapię opartą na pochodnych platyny w momencie rozpoczęcia badania SOLO2.

W czasie rozpoczęcia badania, 73 z 196 pacjentek z grupy badanej (37%) oraz 35 z 99 chorych z grupy kontrolnej (35%) miało mierzalną chorobę; adjustowany wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie w tej kohorcie (liczba chorych z częściową i całkowitą odpowiedzią na leczenie podzielona przez liczbę

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



chorych z mierzalną chorobą w momencie rozpoczęcia badania) wynosił 41,1% oraz 17,1%, odpowiednio w grupie badanej otrzymującej olaparyb oraz w grupie kontrolnej, w której podawano placebo (OR=3,52; 95% CI: 1,34; 10,59; p=0,0097). W grupie badanej, 15,0% pacjentek z objawami choroby w czasie rozpoczęcia badania osiągnęło całkowitą odpowiedź w czasie leczenia podtrzymującego; w grupie kontrolnej odsetek ten wyniósł 9,1% [13].

Wśród 91 pacjentek z grupy badanej oraz 47 pacjentek z grupy kontrolnej, które wykazywały całkowitą odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny w momencie rozpoczęcia leczenia podtrzymującego, zastosowanie olaparybu wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 74% (HR=0,26; 95% CI: 0,16; 0,42; p<0,05) względem placebo.

Tabela 27. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby w zależności od odpowiedzi na chemioterapię opartą na pochodnych platyny (mediana, 95% CI [miesiące]) [13].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb	Grupa kontrolna placebo	HR [95% CI]*	Wartość p**
Czas przeżycia wolny od progresji choroby				
Całkowita odpowiedź	nie osiągnięto N=91	5,6 N=47	0,26 [0,16; 0,42]	<0,05
Częściowa odpowiedź	13,8 N=105	5,5 N=52	0,37 [0,25; 0,54]	

*dane przedstawione w abstrakcie [13]. Parametr NNT jest niemożliwy do oszacowania ze względu na brak odpowiednich danych dychotomicznych (ilości zdarzeń w grupach).

W przypadku 105 pacjentek z grupy badanej oraz 47 pacjentek z grupy kontrolnej, które osiągnęły częściową odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię opartą na pochodnych platyny, zastosowanie olaparybu wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 63% (HR=0,37; 95% CI: 0,25; 0,54; p<0,05) względem placebo.

Podsumowując, stosowanie olaparybu wiązało się nie tylko z utrzymaniem odpowiedzi na leczenie uzyskanej w czasie chemioterapii opartej na pochodnych platyny, ale także indukowało dodatkowe działanie przeciwnowotworowe u pacjentek z mierzalnymi zmianami w momencie rozpoczęcia badania. Leczenie podtrzymujące olaparybem wpływało na istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji zarówno u pacjentek z całkowitą, jak i częściową odpowiedzią na wcześniejszą chemioterapię w momencie rozpoczęcia leczenia podtrzymującego w ramach badania SOLO2 [13].

6.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENEK Z PLATYNOWRAŻLIWYM, NAWROTOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ

Zdarzenia niepożądane o nasileniu 1-2 stopnia

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 1-2 stopnia w obu grupach należały: nudności, zmęczenie lub astenia, wymioty, ból brzucha oraz biegunka [9].

Większość zdarzeń niepożądanych występowała w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia, a nudności, wymioty oraz zmęczenie/ astenia najczęściej ustępowały w miarę kontynuowania terapii [17].

Tabela 28. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane o 1-2 stopniu nasilenia, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów* w którejkolwiek z grup (n, %) [9].

Zdarzenie niepożądane o nasileniu 1-2 stopnia	Grupa badana olaparyb N=195	Grupa kontrolna placebo N=99	RR [95% CI]**	RD [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNI [95% CI]**
Jakiegokolwiek	120 (62%)	76 (77%)	0,80 [0,69; 0,94]	0,15 [0,04; 0,25]	<0,05	NNI=7 [4; 26]
Nudności	143 (73%)	33 (33%)	2,20 [1,67; 2,99]	-0,4 [-0,50; -0,28]	<0,05	NNH=2 [1; 3]
Zmęczenie lub astenia#	120 (62%)	37 (37%)	1,65 [1,27; 2,20]	-0,24 [-0,35; -0,12]	<0,05	NNH=4 [2; 8]
Wymioty	68 (35%)	18 (18%)	1,92 [1,23; 3,06]	-0,17 [-0,26; -0,06]	<0,05	NNH=5 [3; 16]
Biegunka	62 (32%)	20 (20%)	1,57 [1,03; 2,47]	-0,11 [-0,21; -0,008]	<0,05	NNH=8 [4; 131]
Zaburzenia smaku	52 (27%)	7 (7%)	3,77 [1,84; 7,95]	-0,19 [-0,27; -0,11]	<0,05	NNH=5 [9; 9]
Ból głowy	48 (25%)	13 (13%)	1,87 [1,09; 3,31]	-0,11 [-0,20; -0,02]	<0,05	NNH=8 [4; 55]
Ból brzucha	42 (22%)	28 (28%)	0,76 [0,51; 1,16]	0,07 [-0,03; 0,18]	>0,05	-
Zmniejszenie apetytu	43 (22%)	11 (11%)	1,98 [1,10; 3,68]	-0,11 [-0,19; -0,02]	<0,05	NNH=9 [5; 58]
Zaparcie	40 (21%)	20 (20%)	1,02 [0,64; 1,65]	-0,003 [-0,09; 0,10]	>0,05	-
Kaszel	32 (16%)	5 (5%)	3,25 [1,37; 7,93]	-0,11 [-0,18; -0,04]	<0,05	NNH=8 [5; 25]
Artralgia	29 (15%)	15 (15%)	0,98 [0,56; 1,74]	0,003 [-0,08; 0,10]	>0,05	-
Gorączka	26 (13%)	6 (6%)	2,20 [0,97; 5,09]	-0,07 [-0,14; 0,003]	>0,05	-
Zawroty głowy	25 (13%)	5 (5%)	2,54 [1,05; 6,30]	-0,08 [-0,14; -0,005]	<0,05	NNH=12 [7; 194]
Duszność	21 (11%)	1 (1%)	10,66 [1,89; 62,11]	-0,10 [-0,15; -0,04]	<0,05	NNH=10 [6; 22]
Ból pleców	22 (11%)	11 (11%)	1,01 [0,52; 2,00]	-0,002 [-0,07; 0,08]	>0,05	-
Niestrawność	22 (11%)	8 (8%)	1,40 [0,66; 2,99]	-0,03 [-0,10; 0,05]	>0,05	-

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Zdarzenie niepożądane o nasileniu 1-2 stopnia	Grupa badana olaparyb N=195	Grupa kontrolna placebo N=99	RR [95% CI]**	RD [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NTT [95% CI]**
Ból nadbrzusza	21 (11%)	12 (12%)	0,89 [0,47; 1,72]	0,01 [-0,06; 0,10]	>0,05	-
Zapalenie nosogardła	21 (11%)	11 (11%)	0,97 [0,50; 1,92]	0,003 [-0,07; 0,09]	>0,05	-
Zapalenie dróg moczowych	17 (9%)	10 (10%)	0,86 [0,42; 1,80]	0,01 [-0,05; 0,09]	>0,05	-
Anemia[§]	47 (24%)	6 (6%)	3,98 [1,83; 8,89]	-0,18 [-0,25; -0,10]	<0,05	NNH=5 [3; 10]
Neutropenia[§]	28 (14%)	2 (2%)	7,11 [1,95; 26,73]	-0,12 [-0,18; -0,06]	<0,05	NNH=8 [5; 16]
Trombocytopenia[§]	25 (13%)	2 (2%)	6,35 [1,73; 23,98]	-0,11 [-0,16; -0,05]	<0,05	NNH=9 [6; 21]
Hipomagnezemia	28 (14%)	10 (10%)	1,42 [0,74; 2,80]	-0,04 [-0,12; 0,04]	>0,05	-
Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	21 (11%)	1 (1%)	10,66 [1,89; 62,11]	-0,10 [-0,15; -0,04]	<0,05	NNH=10 [6; 22]
Leukopenia	17 (9%)	1 (1%)	8,63 [1,51; 50,66]	-0,08 [-0,13; -0,03]	<0,05	NNH=12 [7; 38]

*Niedktórzy pacjenci doświadczyli więcej niż 1 zdarzenia niepożądanego. **obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; [§]dane obejmują pacjentki raportujące zmęczenie oraz chore z astenią. [§]dane obejmują chore z anemią, obniżonym stężeniem hemoglobiny, obniżonym hematokrytem oraz zmniejszoną liczbą czerwonych krwinek. [§]dane obejmują chore z neutropenią, gorączką neutropeniczną, sepsą neutropeniczną, obniżoną liczbą neutrofilów, granulocytopenią oraz obniżoną liczbą granulocytów. [§]dane obejmują chore z trombocytopenią oraz obniżoną liczbą płytek krwi.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu względem placebo wykazało:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - bólu brzucha, zaparcia, artralgi, gorączki, bólu pleców, niestrawności, bólu w nadbrzuszu, zapalenia nosogardła, zapalenia dróg moczowych lub hipomagnezemia o nasileniu 1-2 stopnia,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższe ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu 1-2 stopnia,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe ryzyko wystąpienia:
 - nudności, zmęczenia/ astenii, wymiotów, biegunki, zaburzeń smaku, bólu głowy, zmniejszenia apetytu, kaszlu, zawrotów głowy, duszności, anemii, neutropenii, trombocytopenii, wzrostu stężenia kreatyniny lub leukopenii o nasileniu 1-2 stopnia.

Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia była ogólnie niska w obu grupach, a do najczęściej raportowanych należała anemia. Łącznie 18% chorych z grupy badanej oraz 1% z grupy kontrolnej poddanych było transfuzji krwi [9].

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 1 pacjentki w którejkolwiek z grup.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 29. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia (n, %) [9], [14], [15], [17], [18].

Zdarzenie niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia	Grupa badana olaparyb N=195	Grupa kontrolna placebo N=99	RR/OR _{Peto} [95% CI]**	RD [95% CI]	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
Jakiegokolwiek	71 (36,4%**)	18 (18,2%**)	RR=2,00 [1,29; 3,19]	-0,18 [-0,28; -0,07]	<0,05	NNH=5 [3; 13]
Nudności	5 (2,6%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =4,61 [0,71; 29,85]	-0,02 [-0,06; 0,01]	>0,05	-
Zmęczenie lub astenia [#]	8 (4,1%)	2 (2,0%)	RR=2,03 [0,50; 8,38]	-0,02 [-0,06; 0,03]	>0,05	-
Wymioty	5 (2,6%)	1 (1,0%)	RR=2,54 [0,40; 16,31]	-0,01 [-0,05; 0,03]	>0,05	-
Biegunka	2 (1,0%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =4,54 [0,24; 85,66]	-0,01 [-0,04; 0,03]	>0,05	-
Ból głowy	1 (<1%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =4,52 [0,07; 285,70]	-0,005 [-0,03; 0,03]	>0,05	-
Ból brzucha	5 (2,6%)	3 (3,0%)	RR=0,85 [0,23; 3,16]	0,005 [-0,03; 0,06]	>0,05	-
Zaparcie	0 (0,0%)	3 (3,0%)	OR _{Peto} = 0,05 [0,005; 0,56]	0,03 [0,01; 0,08]	<0,05	NNT=34 [12; 97]
Kaszel	1 (<1%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =4,52 [0,07; 285,70]	-0,005 [-0,03; 0,03]	>0,05	-
Zawroty głowy	1 (<1%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} = 4,52 [0,07; 285,70]	-0,005 [-0,03; 0,03]	>0,05	-
Duszność	2 (1,0%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} = 4,54 [0,24; 85,66]	-0,01 [-0,04; 0,03]	>0,05	-
Ból pleców	0 (0,0%)	2 (2,0%)	OR _{Peto} =0,05 [0,003; 0,96]	0,02 [0,0006; 0,07]	<0,05	NNT=50 [15; 1791]
Zapalenie dróg moczowych	1 (<1%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =4,52 [0,07; 285,70]	-0,005 [-0,03; 0,03]	>0,05	-
Anemia [§]	38 (19,5%)	2 (2,0%)	RR=9,65 [2,68; 35,90]	-0,17 [-0,24; -0,11]	<0,05	NNH=5 [4; 9]
Neutropenia ^{&}	10 (5,1%)	4 (4,0%)	RR=1,27 [0,44; 3,77]	-0,01 [-0,06; 0,05]	>0,05	-
Trombocytopenia ^a	2 (1,0%)	1 (1,0%)	RR=1,02 [0,13; 7,71]	-0,0002 [-0,03; 0,04]	>0,05	-
Leukopenia	3 (1,5%**)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =4,56 [0,41; 50,44]	-0,01 [-0,04; 0,02]	>0,05	-

*Niektórzy pacjenci doświadczyli więcej niż 1 zdarzenia niepożądanego. **obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; [#]dane obejmują pacjentki raportujące zmęczenie oraz chore z astenią. [§]dane obejmują chore z anemią, obniżonym stężeniem hemoglobiny, obniżonym hematokrytem oraz zmniejszoną liczbą czerwonych krwinek. [&]dane obejmują chore z neutropenią, gorączką neutropeniczną, sepsą neutropeniczną, obniżoną liczbą neutrofilów, granulocytopenią oraz obniżoną liczbą granulocytów. ^adane obejmują chore z trombocytopenią oraz obniżoną liczbą płytek krwi.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu względem placebo wykazało:

- brak istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - nudności, zmęczenia/ astenii, wymiotów, biegunki, bólu głowy, bólu brzucha, kaszlu, zawrotów głowy, duszności, zapalenia dróg moczowych, neutropenii, trombocytopenii lub leukopenii o nasileniu 3-4 stopnia,
- istotnie statystycznie ($p<0,05$) niższe ryzyko wystąpienia:
 - zaparcia o nasileniu 3-4 stopnia i bólu pleców o nasileniu 3-4 stopnia,

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia, w tym anemii o nasileniu 3-4 stopnia.

W trakcie badania w żadnej z grup nie raportowano wystąpienia: zaburzeń smaku, obniżenia apetytu, artralgi, gorączki, niestrawności, bólu nadbrzusza, zapalenia nosogardła, hipomagnezemii, podwyższonego poziomu kreatyniny o nasileniu 3 lub 4 stopnia [9].

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 30. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; ciężkie zdarzenia niepożądane (n, %) [9], [21].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=195	Grupa kontrolna placebo N=99	RR [95% CI]**	RD [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Ciężkie zdarzenia niepożądane	35 (18%)	8 (8%)	2,22 [1,11; 4,58]	-0,10 [-0,17; -0,01]	<0,05	10 [5; 68]

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wykazano, że stosowanie olaparybu wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo podawanym w grupie kontrolnej (18% vs 8%; NNH=10). Do najczęściej raportowanych ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych należała anemia (4%), ból brzucha (2%) oraz niedrożność jelit (2%) w grupie badanej oraz zaparcia (2%) i niedrożność jelit (2%) w grupie kontrolnej [9].

Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem

U jednego pacjenta w grupie badanej raportowano wystąpienie ostrej białaczki szpikowej, zakończonej zgonem, która została oceniona przez badaczy jako związana z zastosowaną terapią [ang. *treatment-related adverse events*] ($OR_{Peto}=4,52$; 95% CI: 0,07; 285,7; $p > 0,05$). W ocenie badaczy, żadne inne przypadki zgonów nie były związane z zastosowanym leczeniem [9].

Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane będące przyczyną trwałego wycofania z badania (n, %) [9], [15], [16], [17].

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana olaparyb N=195	Grupa kontrolna placebo N=99	RR [95% CI]**	RD [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania	21 (11%)	2 (2%)	5,33 [1,44; 20,31]	-0,09 [-0,14; -0,03]	<0,05	11 [7; 35]

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone porównanie wskazało na istotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych będących przyczyną wycofania z dalszego udziału w badaniu w przypadku stosowania olaparybu w porównaniu do placebo (11% vs 2%; NNH=11).

Do zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania chorych z dalszego udziału w badaniu należały anemia (3%) oraz neutropenia (1%) w grupie badanej oraz inwazyjny przewodowy rak piersi (1%) i trombocytopenia (1%) w grupie kontrolnej [9].

Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki lub tymczasowego przerwania dawkowania

Tabela 32. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania dawkowania (n, %) [9], [16].

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana olaparyb N=195	Grupa kontrolna placebo N=99	RR [95% CI]**	RD [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	49 (25%)	3 (3%)	8,29 [2,87; 24,80]	-0,22 [-0,29; -0,15]	<0,05	4 [3; 6]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania dawkowania	88 (45%)	18 (18%)	2,48 [1,62; 3,91]	-0,27 [-0,37; -0,16]	<0,05	3 [2; 6]

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Stosowanie olaparybu wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które wymagały redukcji dawki leku (25% vs 3%; NNH=4) lub chwilowego przerwania dawkowania (45% vs 18%; NNH=3) w porównaniu do placebo.

Do zdarzeń niepożądanych najczęściej prowadzących do przerwania dawkowania należały anemia (21,0%), wymioty (7,2%), nudności (5,6%) w grupie badanej oraz nudności (3,0%) i neutropenia (3,0%) w grupie kontrolnej. Z kolei, do najczęściej raportowanych przyczyn redukcji dawki w grupie leczonej olaparybem należały anemia (12,8%), astenia (3,1%) i zmęczenie (3,1%), a grupie otrzymującej placebo - nudności (2%) [9].

Nowotwory wtórne

Wystąpienie ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego oraz przewlekłej białaczki mielomonocytovej w czasie trwania badania oraz długoterminowej obserwacji raportowano u 4 (2%) pacjentek z grupy badanej oraz u 4 (4%) pacjentek z grupy kontrolnej.

Ogólnie, częstość wystąpienia wszystkich wtórnych nowotworów w czasie trwania badania oraz okresu obserwacji wynosiła 6 (3%) oraz 5 (5%), odpowiednio w grupie badanej oraz grupie kontrolnej, a różnica nie była istotna statystycznie (RR=0,61; 95% CI: 0,20; 1,84; p>0,05) [9].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Subanaliza przeprowadzona w kohorcie pacjentek narodowości chińskiej

W abstrakcie [11] przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej wśród 32 pacjentek uczestniczących w badaniu SOLO2 w 13 ośrodkach klinicznych w Chinach; 22 chore otrzymywały olaparyb a 10 – placebo.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w grupie badanej poddanej leczeniu olaparybem należały: nudności (81,8%) oraz anemia (40,9%). Zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia wystąpiły u 36,4% pacjentek z grupy badanej oraz 10,0% chorych z grupy kontrolnej (RR=3,64; 95% CI: 0,77; 21,44; $p>0,05$). Żadne zdarzenie niepożądane nie prowadziło do trwałego przerwania leczenia [11].

Wyniki subanalizy przeprowadzonej w mało licznej kohorcie pacjentek z chińskich ośrodków klinicznych były zbieżne z obserwacjami w ogólnej populacji chorych włączonych do wieloośrodkowego badania SOLO2.

6.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTEK Z PLATYNOWRAŻLIWYM, NAWROTOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ

Wyniki badania RCT o akronimie SOLO2 wskazały, że stosowanie olaparybu w dawce 300 mg/2xdobę względem placebo w leczeniu podtrzymującym po co najmniej 2 liniach leczenia u pacjentek z niskozróżnicowanym, platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA1/2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, wiązało się z istotnym klinicznie i statystycznie:

- wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji lub zgonu w ocenie badaczy o 13,6 miesięcy,
- redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu w ocenie badaczy o 70% (HR=0,30; 95% CI: 0,22; 0,41; NNT=4),
- redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu w niezależnej ocenie centralnej o 75% (HR=0,25; 95% CI: 0,18; 0,35; $p<0,0001$; NNT=4),
- wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji lub zgonu w niezależnej ocenie wrażliwości o 24,7 miesięcy,
- wydłużeniem mediany czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 20,8 miesięcy,
- redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji o 72% (HR=0,28; 95% CI: 0,21; 0,38; $p<0,0001$; NNT=4),
- redukcją ryzyka drugiej progresji lub zgonu o 50% (HR=0,50; 95% CI: 0,34; 0,72; $p<0,0002$; NNT=8),
- redukcją ryzyka konieczności rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu o 63% względem placebo podawanego w grupie kontrolnej (HR=0,37; 95% CI: 0,26; 0,53; $p<0,0001$; NNT=4),
- redukcją ryzyka wystąpienia najwcześniejszej progresji lub zgonu o 70% (HR=0,30; 95% CI: 0,23; 0,41; $p<0,0001$),
- wydłużeniem mediany czasu do zakończenia leczenia lub wystąpienia zgonu o 13,8 miesięcy,
- redukcją ryzyka zakończenia leczenia lub zgonu o 69% (HR=0,31; 95% CI: 0,23; 0,42; $p<0,0001$).

W momencie wykonywania analizy przez autorów badania, w żadnej z grup nie została jeszcze osiągnięta mediana czasu przeżycia całkowitego. Na podstawie dostępnych danych (dojrzałość 24%) nie wykazano istotnej różnicy między grupami w zakresie parametru OS (HR=0,80; $p=0,43$).

Analiza jakości życia warunkowanej stanem zdrowia wskazała, że istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji dzięki terapii olaparybem zostało osiągnięte bez znaczącego obciążenia i wpływu toksyczności leczenia na jakości życia chorych. Co więcej, leczenie olaparybem wiązało się również z dodatkowymi korzyściami w postaci istotnego wydłużenia o 6,68 miesięcy czasu przeżycia dobrej jakości i wolnego od progresji oraz wydłużenia o 7,33 miesiące czasu przeżycia bez progresji choroby oraz toksyczności leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 1-2 stopnia w obu grupach należały: nudności, zmęczenie/ astenia, wymioty oraz biegunka, niemniej zdarzenia te występowały istotnie częściej w grupie badanej. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia była ogólnie niska w obu grupach, a do najczęściej raportowanych należały anemia, zmęczenie oraz neutropenia, z których tylko anemia występowała istotnie częściej w czasie leczenia olaparybem względem placebo. Co więcej, większość zdarzeń niepożądanych występowała w czasie 3 pierwszych miesięcy terapii, a najczęstsze z nich tj. nudności, wymioty i zmęczenie ustępowały w czasie leczenia (ulegały samoograniczeniu) [17]. Dodatkowo, niska częstość przerywania terapii olaparybem z powodu zdarzeń niepożądanych (11%) sugeruje, że toksyczność leczenia u większości pacjentów była możliwa do opanowania dzięki modyfikacji dawkowania.

Dane z obserwacji długoterminowej w badaniu SOLO2 wskazują, że ryzyko wystąpienia wtórnych nowotworów, w tym ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego oraz przewlekłej białaczki mielomonocytovej było zbliżone w obu grupach.

Podsumowując, stosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1/2*, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny prowadzi do istotnego statystycznie i klinicznie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji, zarówno w ocenie badaczy, jak i w niezależnej analizie centralnej.

Co więcej, długotrwałe leczenie podtrzymujące u chorych, które były wcześniej intensywnie leczone (≥ 2 linie chemioterapii) nie stanowiło obciążenia wpływającego na jakość życia warunkowaną stanem zdrowia.

W wydłużonym czasie przeżycia wolnym od progresji i dzięki związanemu z nim opóźnieniu wystąpienia objawów związanych z rozpoczęciem kolejnej chemioterapii, pacjentki poddane monoterapii olaparybem utrzymywały dobrą jakość życia.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



6.4. EFEKTY KLINICZNE PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® ZAWIERAJĄCEGO OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH WZGLĘDEM PREPARATU W POSTACI KAPSULEK TWARDYCH W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENEK Z PLATYNOWRAŻLIWYM, NAWROTOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ

Randomizowane badanie III fazy o akronimie SOLO2 [9]-[22] (omówione w poprzednim rozdziale) zostało zaprojektowane i przeprowadzone w celu prospektywnego potwierdzenia wyników badania II fazy o akronimie Study19 [23]-[27].

W związku z tym nie przeprowadzono żadnego badania bezpośrednio porównującego efektywność kliniczną olaparybu w postaci tabletek powlekanych oraz kapsulek twardej, w populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1/2*.

Z kolei, w ramach badania I fazy o akronimie Study24 [37]-[38] (opisanego w poniższej tabeli oraz szerzej w rozdziale 14.7.2.), przeprowadzono porównanie właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych obu postaci olaparybu.

Na podstawie wyników badania Study24 określano optymalną dawkę leku w tabletkach wykazującą aktywność przeciwnowotworową przy zachowaniu dobrej tolerancji leczenia, schemat dawkowania leku w postaci tabletek powlekanych, odpowiedni do zastosowania w dalszych badaniach klinicznych, został określony na 300 mg dwa razy na dobę [184].

Tabela 33. Kluczowe wyniki badania I fazy o akronimie Study24 [37]-[38].

W wyniku powtarzalnego dawkowania leku w tabletkach, ekspozycja na olaparyb w dawce 300 mg w stanie stacjonarnym była zbliżona lub wyższa niż ekspozycja na tę substancję podawaną w kapsułkach w dawce 400 mg [33].

Ze względu na różnice w zakresie szybkości absorpcji oraz ogólnoustrojowej ekspozycji na olaparyb, lek w postaci tabletek oraz kapsulek ma różną dostępność biologiczną; postacie te nie są biorównoważne i jako takie nie powinny być zamieniane w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama.

Poza oceną tolerancji różnych dawek olaparybu, której wyniki opisano dokładniej w odrębnych rozdziałach (14.7., 7.1.), w badaniu Study24 analizowano również aktywność przeciwnowotworową leku w kohortach pacjentek z rakiem jajnika i mutacją w genie *BRCA*. Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) wynosił 30% we wszystkich kohortach oraz 38% w grupie otrzymującej dawkę 300 mg w tabletkach oraz 42% w wyniku stosowania dawki 400 mg w tabletkach, z kolei odsetek odpowiedzi na leczenie w oparciu o kryteria RECIST i/lub stężenie antygenu CA-125 wynosił 40% we wszystkich kohortach. Procentowe zmniejszenie wielkości zmiany nowotworowej w czasie 8, jak i 16 tygodni stosowania olaparybu było porównywalne w przypadku obu dawek leku w tabletkach (300 mg oraz 400 mg), jak i dawki 400 mg w kapsułkach. Dawka 400 mg olaparybu w tabletkach została określona jako maksymalnie tolerowana, niemniej dawka 300 mg wiązała się z niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń prowadzących do redukcji dawkowania. Dawka 300 mg

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



olaparybu w tabletkach była więc lepiej tolerowana niż dawka 400 mg, przy zachowaniu porównywalnej aktywności przeciwnowotworowej [37].

Schemat leczenia olaparybem w dawce wynoszącej 400 mg/2xdobę w postaci kapsułek, które zawierają 50 mg substancji czynnej, pierwotnie zarejestrowanej w USA, a następnie w Unii Europejskiej, wymaga przyjmowania łącznie 16 kapsułek na dobę.

W celu zmniejszenia obciążenia leczeniem, dzięki technice ekstruzji opracowana została nowa postać farmaceutyczna olaparybu – tabletki powlekane zawierające 100 mg oraz 150 mg substancji czynnej.

Nowa formuła olaparybu w postaci tabletek powlekanych miała na celu poprawę profilu farmakokinetycznego, zniesienie ograniczeń związanych z przyjmowaniem leku z pożywieniem oraz zmniejszenie obciążenia terapią w postaci redukcji ilości przyjmowanych tabletek w ciągu doby, a tym samym maksymalizację przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów (*compliance*), jak i brak konieczności zapewnienia tzw. zimnego łańcucha dostaw (dane z ChPL dla olaparybu w kapsułkach: *Przechowywać w lodówce: 2°C-8°C*; dla olaparybu w tabletkach: *Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego*).

Badanie SOLO2 było pierwszym badaniem klinicznym o wysokiej wiarygodności, w którym w ramach leczenia podtrzymującego u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika zastosowano olaparyb w postaci tabletek powlekanych podawany w dawce 300 mg/2xdobę.

Zarówno do badania Study19, jak i badania SOLO2 włączono pacjentki z surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (*high-grade*), jak i pacjentki z rakiem jajowodu oraz pierwotnym rakiem otrzewnej. Ponadto, w badaniu SOLO2 uwzględniono chore z rakiem endometrialnym, histologicznie podobnym do typu surowiczego nowotworu, a mając na uwadze efekty leczenia w zależności od statusu mutacji w *BRCA* obserwowane w badaniu Study19, kryterium rozpoczęcia leczenia olaparybem w postaci tabletek powlekanych była również udokumentowana obecność mutacji germinacyjnej lub somatycznej w *BRCA1* lub/i *BRCA2* (charakterystyka wyjściowa pacjentek biorących udział w badaniu SOLO2 oraz w Study19 została przedstawiona w rozdz. 14.4).

Tabela 34. Ogólna charakterystyka badania Study19 oraz badania SOLO2.

Parametr	Badanie II fazy - Study19	Badanie III fazy - SOLO2
Forma leku	Olaparyb - kapsułki twarde	Olaparyb - tabletki powlekane <i>nie biorównoważne względem kapsułek</i>
Dawkowanie	400 mg/ 2xdobę (8 kapsułek po 50 mg/ 2xdobę) Łącznie 16 kapsułek/dobę	300 mg/2xdobę (2 tabletki po 150 mg/ 2xdobę) Łącznie 4 tabletki/dobę * uznawane za mające podobny profil bezpieczeństwa oraz skuteczność jak w przypadku dawki 400 mg/2xdobę podawanej w kapsułkach
Typ histologiczny nowotworu	- surowiczy rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, - rak jajowodu, - pierwotny rak otrzewnej	- surowiczy rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, - endometrialny rak* o niskim stopniu zróżnicowania,

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



		- rak jajowodu, - pierwotny rak otrzewnej * <i>histologicznie podobny do typu surowiczego</i>
Status mutacji <i>BRCA</i>	- do badania włączono chore bez względu na status mutacji w genie <i>BRCA</i> , - przeprowadzono analizę w podgrupach w zależności od statusu mutacji <i>BRCA</i>	- do badania włączono tylko chore z potwierdzoną mutacją germinálną w genie <i>BRCA</i>
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w ocenie badaczy, - ocena guza co 12 tygodni do 60. tygodnia, a następnie co 24 tygodnie - rozpoznanie progresji według kryteriów RECIST wersja 1.0.	Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w ocenie badaczy, - ocena guza co 12 tygodni do 72. tygodnia, a następnie co 24 tygodnie - rozpoznanie progresji według kryteriów RECIST wersja 1.1.

Uwzględniając zastosowanie olaparybu podawanego w różnej postaci farmaceutycznej oraz różnych dawkach dobowych, wyniki dużego badania SOLO2 potwierdzają istotne korzyści kliniczne związane z zastosowaniem olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, które pierwotnie zaobserwowano w badaniu II fazy – Study19.

W odniesieniu do nieznacznych różnic odnośnie ocenianej populacji, **surowiczy typ nabłonkowego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania oraz typ endometrialny są histologicznie podobne i mogą być trudne do odróżnienia. W związku z czym włączenie pacjentek z endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania do badania SOLO2 nie miało wpływu na obserwowane efekty leczenia w porównaniu z badaniem Study19.**

Badanie Study19 było badaniem II fazy, przez co charakteryzowało się licznymi ograniczeniami, w tym kluczowy jest fakt, że w badaniu tym subpopulacja chorych z mutacją w genie *BRCA* stanowiła jedynie około połowę całej populacji badanej (N=136/265). Dodatkowo subpopulacja ta została pomniejszona po korekcie *cross-over bias* (N=97), co przyczyniło się do zwiększenia dysproporcji w liczebności populacji w poszczególnych ramionach badania (57 chorych w grupie olaparybu vs 40 chorych w grupie placebo). Jednocześnie analiza w podgrupie pacjentek z mutacją *BRCA* była analizą retrospektywną (*post-hoc*), co tym bardziej zwiększa niepewność wnioskowania (dodatkowe ograniczenia Study 19 patrz rekomendacja Prezesa AOTMiT dla olaparybu w postaci kapsułek [191]).

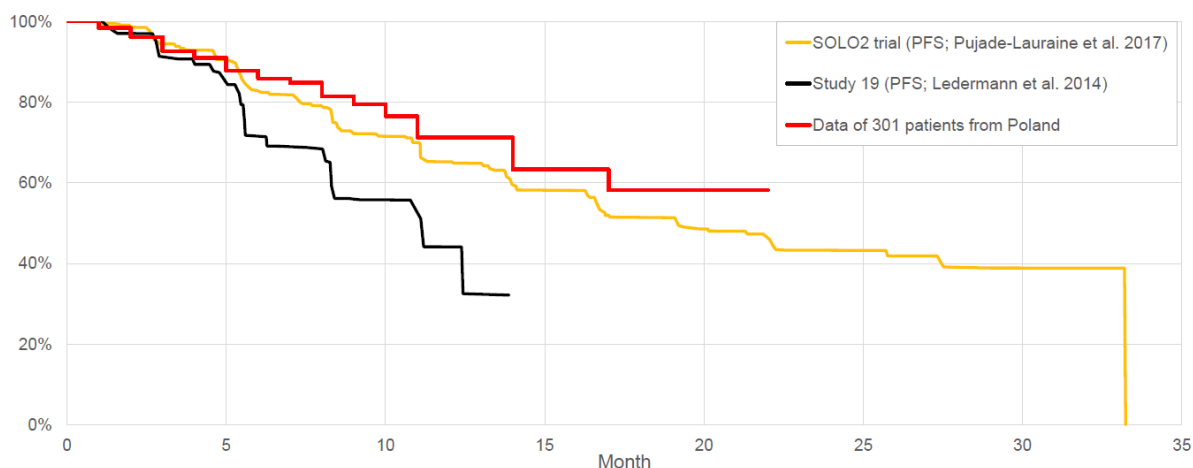
Z kolei badanie III fazy o akronimie SOLO2 było badaniem prospektywnie zaplanowanym tylko w grupie chorych z potwierdzoną mutacją w genie *BRCA*, a liczebność populacji wynosiła >300 chorych (liczba chorych uwzględniona w retrospektywnej analizie w badaniu Study19 wynosiła jedynie 136).

Biorąc pod uwagę liczne ograniczenia wyników retrospektywnej analizy dla populacji chorych z mutacją w genie *BRCA* z badania II fazy o akronimie Study19 oraz fakt, że SOLO2 była zaplanowanym badaniem potwierdzającym skuteczność kliniczną olaparybu we wnioskowanym wskazaniu to przeprowadzenie

porównania pośredniego między olaparybem w postaci tabletek, a olaparybem w kapsułkach byłoby metodologicznie nieuzasadnione.

Tym niemniej o porównywalnym efekcie klinicznym obu postaci olaparybu tj. w formie tabletek oraz kapsułek świadczy analiza przeprowadzona w oparciu o wyniki leczenia obserwowane w warunkach realnej praktyki klinicznej w Polsce [188], gdzie wykazano, że efektywność kliniczna olaparybu w formie kapsułek jest podobna do wyników osiąganych w badaniu SOLO2 (w badaniu obserwacyjnym założono czas do przerywania leczenia jako surogat PFS – co jest uzasadnione biorąc pod uwagę zapisy obowiązującego programu lekowego nr B.80 z olaparybem, w tym progresję choroby podstawowej w trakcie leczenia jako kryterium wyłączenia z programu lekowego).

Na poniższym schemacie zobrazowano czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w populacji chorych stosujących olaparyb w postaci tabletek w ramach badania SOLO2 lub olaparyb w postaci kapsułek w badaniu Study19 oraz rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce [188].



Wykres 9. Krzywe Kaplan-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji w kohorcie pacjentek z Polski leczonych olaparybem w postaci kapsułek, a także chorych z badania SOLO2 i Study19 [188].

Wyniki badania SOLO2, jak i Study19 jednoznacznie wskazują na zasadność stosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, surowicznym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny i będących nosicielkami mutacji *BRCA*.

Jakość życia pacjentek warunkowana stanem zdrowia, oceniana za pomocą wskaźnika TOI na podstawie kwestionariusza FACT-O, nie uległa zmianom w czasie trwania leczenia podtrzymującego ani nie różniła się istotnie w grupie badanej oraz grupie kontrolnej zarówno w badaniu SOLO2, jak i w badaniu Study19 – niezależnie od statusu mutacji w genie *BRCA*. Ponadto, pacjentki biorące udział w badaniu SOLO2 i poddane terapii olaparybem doświadczyły dodatkowych korzyści w postaci istotnie dłuższego czasu

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



przeżycia wolnego od progresji skorygowanego o dobrą jakość życia, a także dłuższego czasu przeżycia bez progresji choroby oraz toksyczności zastosowanego leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej [10], [24].

Obserwacje z badania SOLO2 oraz Study19 wskazują na spójny profil bezpieczeństwa i dobrą tolerancję olaparybu, zarówno w przypadku stosowania tabletek, jak i kapsułek, mimo różnego czasu ekspozycji na olaparyb (w przybliżeniu 588,7 dni oraz 206,5 dni w badaniu SOLO2 oraz Study19). Dane z długiego okresu obserwacji wynoszącego 6 lat w badaniu Study19 potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa olaparybu, czego należy również oczekiwać u pacjentek włączonych do badania SOLO2 i otrzymujących olaparyb w postaci tabletek. W badaniu Study19 status mutacji *BRCA* pozostawał bez wpływu na tolerancję leczenia [25].

Bardziej dokładne dane dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania olaparybu w badaniu Study19 znajdują się w rozdz. 7.1.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania olaparybu (Lynparza®), przedstawiono wyniki dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz badaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej ([32]-[33], [34]-[35], [36], [37]-[38], [39] oraz [40]).

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania olaparybu w analizowanych wskazaniach klinicznych, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA) [28], [29],
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [30],
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [31].

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB) nie odnaleziono żadnych raportów dotyczących działań/ zdarzeń niepożądanych występujących po zastosowaniu olaparybu.

Poza ww. publikacjami, na stronach internetowych agencji EMA i FDA, a także *Health Canada* nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania olaparybu.

W oparciu o dane z raportów/publikacji agencji EMA [28], [29] oraz FDA [30] oraz bazy Lareb [31], ocena profilu bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w postaci tabletek w leczeniu po ≥ 2 wcześniejszych liniach chemioterapii została rozszerzona z uwzględnieniem populacji pacjentek stosujących lek w postaci kapsułek. Ponadto, ocena bezpieczeństwa stosowania olaparybu w postaci tabletek w oparciu o zidentyfikowane badania pierwotne [32]-[33], [34]-[35], [36], [37]-[38], [39] oraz metaanalizę [40] obejmowała pacjentki z rakiem jajnika, ale także chorych z innymi typami nowotworów litych, m.in. rakiem piersi.

Szczegółowe omówienie wyników z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa olaparybu, w oparciu o dane wyekstrahowane z uwzględnionych publikacji oraz baz danych, znajduje się w Aneksie, rozdz. 14.7.

7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU

W oparciu o dane z raportów/publikacji agencji EMA oraz FDA oraz bazy Lareb, ocena profilu bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w postaci tabletek w leczeniu podtrzymującym po ≥ 2 liniach

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



chemioterapii została rozszerzona z uwzględnieniem populacji pacjentek stosujących lek w postaci kapsułek, a ocena bezpieczeństwa stosowania olaparybu w postaci tabletek została poszerzona w oparciu o zidentyfikowane badania pierwotne uwzględniające oprócz chorych z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej również pacjentów z różnymi typami nowotworów litych (m.in. rakiem piersi).

Olaparyb jest preparatem ogólnie dobrze tolerowanym; zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie leczenia są najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilone (stopień 1. lub 2. według CTCAE), a w większości przypadków także samoograniczające się oraz niewymagające trwałego przerwania leczenia [69].

Zbiornicze dane przedstawione przez *European Medicines Agency* w ChPL dla produktu leczniczego Lynparza® [28] pochodzą od 1 248 pacjentek leczonych olaparybem w monoterapii w ramach badań klinicznych we wskazaniu terapeutycznym, w zalecanej dawce. W różnych badaniach najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: anemia, nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, uczucie zmęczenia, ból głowy, zaburzenia smaku, zmniejszenie łaknienia oraz zawroty głowy. Obserwowane działania niepożądane cechowały się zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniem i najczęściej nie wymagały odstawienia leku.

W pierwotnym badaniu RCT II fazy o akronimie Study19 [23]-[25], zastosowanie olaparybu w dawce 400 mg/2xdobę w postaci kapsułek w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika wiązało się najczęściej z wystąpieniem nudności, zmęczenia, wymiotów oraz anemii. Dalsza analiza wykazała, że w większości przypadków zdarzenia niepożądane występowały głównie w czasie pierwszych 4-8 tygodni leczenia, cechowały się ≤ 2 . stopniem nasilenia, były przemijające i odpowiednio kontrolowane za pomocą leczenia wspomagającego/objawowego. Profil bezpieczeństwa olaparybu u pacjentek z mutacjami w genie *BRCA* nie różnił się od tolerancji leczenia w ogólnej populacji chorych. W ogólnej populacji pacjentek, zdarzenia niepożądane o nasileniu 3. lub 4. stopnia raportowano u 35,3% pacjentek z grupy badanej oraz u 20,3% chorych otrzymujących placebo. Z kolei, ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 18% pacjentek stosujących olaparyb oraz u 9% chorych z grupy placebo, podczas gdy ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem olaparybem w opinii badaczy dotyczyły tylko 5,9% pacjentek. Przerwanie podawania oraz redukcja dawki olaparybu konieczne było u odpowiednio 27,9% oraz 22,8% pacjentek i wynikało z wystąpienia wymiotów, nudności i zmęczenia. Powyższe zdarzenia niepożądane, mimo, że występowały najczęściej nie prowadziły do trwałego przerwania zastosowanego leczenia. Zdarzenia niepożądane określane jako najczęstsze występowały typowo w początkowym okresie leczenia i rzadko rozwijały się po raz pierwszy po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii (częstość $< 0,3$ /pacjent/rok). Większość pacjentek otrzymujących długotrwałe leczenie olaparybem przyjmowało pełną dawkę leku bezpośrednio przed zakończeniem terapii, co sugeruje, że długofalowe modyfikacje dawkowania nie są konieczne do

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



utrzymania tolerancji długiego leczenia. W badaniu raportowano ogólnie niski odsetek wycofań z powodu nietolerancji leczenia (6% i 2%, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej).

Względem pierwotnej analizy profilu bezpieczeństwa olaparybu, w długim okresie obserwacji wynoszącym 6 lat nie raportowano żadnych nowych sygnałów w związku z bezpieczeństwem leczenia podtrzymującego [23]-[25], [69].

Z kolei, w badaniu II o akronimie Study42 [113], w którym uwzględniono różne populacje pacjentów z nawrotem nowotworu i mutacją *BRCA1/2*, w tym chore z platynoopornym rakiem jajnika po ≥ 3 wcześniejszych schematach chemioterapii, wystąpienie zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. stopnia, najczęściej anemii oraz zmęczenia, raportowano u 54,4% pacjentów stosujących olaparyb w dawce 400 mg/2xdobę w postaci kapsułek. Zdarzenia niepożądane prowadziły do trwałego przerwania terapii tylko w przypadku 3,7% chorych, natomiast u 40,3% pacjentów z powodzeniem zastosowano modyfikację dawkowania leku [69].

W drugiej części wieloetapowego, otwartego badania I fazy o akronimie Study24 [37]-[38], w subpopulacji pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika lub rakiem piersi i mutacjami w genie *BRCA* przeprowadzono porównanie między olaparybem w dawce 300 mg/2xdobę w tabletkach (najniższa dawka leku w tabletkach wywołująca ekspozycję porównywalną do zarejestrowanej, rekomendowanej dawki w kapsułkach), olaparybem w dawce 400 mg/2xdobę w tabletkach (zdefiniowanej jako najwyższa dawka tolerowana - MTD) oraz oryginalnym schematem podawania olaparybu w postaci kapsułek w zarejestrowanej dawce 400 mg/2xdobę. W jego wyniku, dawka olaparybu w formie tabletek wynosząca 300 mg została określona jako najlepiej tolerowana przy zachowaniu takiej samej aktywności przeciwnowotworowej jak dawka 400 mg, przy jednocześnie niższym ryzyku przerywania lub redukcji dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Dane przedstawione w abstrakcie [36] oparte na wynikach badania Study19 [23] dotyczącego zastosowania olaparybu w kapsułkach oraz wyników dla tabletek z badania Study24 [37], potwierdziły, że nudności oraz wymioty, najczęściej raportowane w ww. badaniach charakteryzowały się ogólnie małym nasileniem (najczęściej 1. stopnia) niezależnie od postaci leku.

Dodatkowo, wyniki innego badania I fazy [32]-[33] wykazały, że olaparyb stosowany w postaci tabletek w dawce 300 mg/2xdobę w populacji pacjentów narodowości japońskiej był dobrze tolerowany, a profil bezpieczeństwa preparatu pozostawał zgodny z obserwacjami z badań przeprowadzonych w populacji zachodniej dla leku w formie kapsułek [23], [114], [121], [122], jak i wynikami badania Study24 [37] porównującego właściwości farmakokinetyczne i tolerancję olaparybu w postaci tabletek oraz kapsułek.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą autorstwa Ma i wsp., 2019 [41], w której uwzględniono 8 badań RCT obejmujących łącznie 1 957 pacjentów z nowotworami litymi, w tym chorych z rakiem jajnika, rakiem piersi, rakiem żołądka lub drobnokomórkowym rakiem płuca poddanych leczeniu olaparybem, do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. lub 4. stopnia należała anemia (12,5%) oraz neutropenia (23,1%). Należy jednocześnie podkreślić, że częstość neutropenii mogła wynikać przede wszystkim z leczenia skojarzonego olaparybu z chemioterapią; spulowana częstość nasilonej neutropenii wynosiła 7,2% w przypadku stosowania olaparybu w monoterapii i była istotnie niższa niż w przypadku leczenia skojarzonego z chemioterapią (41,9%), co sugeruje, że stosowanie olaparybu wraz z chemioterapią może prowadzić do nakładania się toksyczności, w tym mielosupresji. Wśród obserwowanych zdarzeń niepożądanych, tylko anemia oraz zmniejszenie apetytu o nasileniu 3-4. stopnia występowały istotnie częściej w wyniku stosowania olaparybu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią niż w grupie kontrolnej (placebo lub chemioterapia). Co więcej, obserwowano, że na ogólną częstość występowania nasilonej anemii nie miała wpływu terapia skojarzona; częstość występowania anemii wynosiła 13,1% w wyniku terapii olaparybem w skojarzeniu z chemioterapią oraz 12,3% w przypadku monoterapii. Inhibitory PARP hamują mechanizmy naprawy DNA, szczególnie w szybko dzielących się komórkach, znajdujących się m.in. w szpiku kostnym lub błonie śluzowej jelit, stąd też anemia będąca najczęściej raportowanym hematologicznym działaniem niepożądanym o dużym nasileniu może prowadzić do konieczności modyfikowania dawkowania olaparybu. Wczesne rozpoznanie oraz odpowiednie postępowanie w przypadku toksyczności hematologicznej, która może pojawić się w czasie stosowania olaparybu jest kluczowe dla bezpieczeństwa terapii. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia toksyczności hematologicznej należy wziąć pod uwagę interakcje lekowe, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnowotworowych o potencjalnie mielosupresyjnym. Również inhibitory oraz induktory izoenzymów CYP3A cytochromu P450 nie powinny być stosowane wraz z olaparybem. Ponieważ olaparyb jest metabolizowany głównie przez CYP3A, jednoczesne przyjmowanie inhibitorów lub induktorów tych enzymów może zaburzać klirens leku oraz wpływać na jego stężenie w surowicy, a tym samym na bezpieczeństwo, jak i skuteczność terapii [41].

Do zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia nasilenia rzadziej raportowanych w metaanalizie [41] należało zmęczenie oraz toksyczność o charakterze żołądkowo-jelitowym. Mimo, że spulowana częstość występowania nasilonego zmęczenia była relatywnie niska i wynosiła 4,8%, problem ten jest niezwykle istotny w kontekście pacjentów onkologicznych, z których część raportuje uczucie zmęczenia jeszcze przed rozpoczęciem kolejnej terapii, co wynika z obciążenia samą chorobą, jak i wcześniejszym leczeniem. Częstość występowania nasilonych zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego w badaniach włączonych do metaanalizy również była niska, a do najczęściej obserwowanych zdarzeń należały nudności raportowane przez 2,3% chorych [41].

Wyniki innego przeglądu systematycznego z metaanalizą autorstwa Liu i wsp., 2018 [40], w której uwzględniono prospektywne badania II i III fazy dotyczące zastosowania inhibitorów PARP, w tym olaparybu w leczeniu raka jajnika potwierdziły, że stosowanie preparatów z tej grupy zwiększa ryzyko wystąpienia toksyczności żołądkowo-jelitowej, przy czym dla zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3. lub 4. stopnia różnicę istotną statystycznie raportowano tylko w przypadku nudności oraz wymiotów ale już nie dla biegunki lub zaparć. Mimo, że spulowana częstość występowania zdarzeń niepożądanych o charakterze żołądkowo-jelitowym i nasileniu 3-4 stopnia była ogólnie niska i wynosiła: 3,4%, 2,0%, 1,7% i 1,4%, odpowiednio dla nudności, wymiotów, biegunki i zaparć, autorzy opracowania podkreślili znaczenie regularnej obserwacji chorych pod tym kątem w czasie stosowania inhibitorów PARP, ale także brak możliwości wcześniejszego wskazania chorych najbardziej predysponowanych do wystąpienia nasilonych zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego [40].

Odpowiednie przygotowanie pacjentów w zakresie ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów wraz z zabezpieczeniem farmakologicznym w postaci leków przeciwwymiotnych, również tych z komponentą uspokajającą (prochlorperazyna, lorazepam) stanowi istotny element leczenia wspomagającego mającego na celu poprawę komfortu życia chorych, jak i utrzymanie odpowiedniego poziomu adherencji pacjentów względem zaleconego schematu dawkowania olaparybu [41].

Inną kwestią z zakresu bezpieczeństwa terapii olaparybem, związaną z mechanizmem jego działania może być potencjalne zwiększenie częstości mutacji, a dodatkowo skojarzenie chemioterapii uszkodzającej DNA z preparatem hamującym naprawę DNA komórki może predysponować do rozwoju zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej. U pacjentów leczonych olaparybem, szczególnie poddanych wcześniej intensywnemu leczeniu chemioterapeutycznemu, konieczna jest częsta ocena wszystkich elementów morfotycznych krwi, a toksyczność hematologiczna w perspektywie długoterminowej powinna być monitorowana w dalszych badaniach klinicznych [41].

Należy jednocześnie podkreślić, że najnowsze dane z badania Study19 z okresu obserwacji wynoszącego 6 lat, wskazują, że częstość występowania zespołu mielodysplastycznego oraz ostrej białaczki szpikowej zarówno w grupie badanej oraz kontrolnej była niska, a zdarzenia te, podobnie jak przypadki nowych pierwotnych nowotworów nie były związane z długim czasem ekspozycji na olaparyb [25].

Odpowiednie ostrzeżenia dotyczące ryzyka rozwoju wtórnych nowotworów zostały zamieszczone w dokumencie ChPL Lynparza® opracowanej przez agencję EMA [28], jak i w broszurze informacyjnej do produktu leczniczego Lynparza® zatwierdzonej przez amerykańską FDA [30].

Uwzględniając przedstawione powyżej dane z zakresu bezpieczeństwa stosowania olaparybu, można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa leku, którego stosowanie wiąże się z wystąpieniem najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilonych, przewidywalnych zdarzeń niepożądanych, nie ulegających kumulacji i zazwyczaj

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



możliwych do opanowania za pomocą odpowiednich interwencji wspomagających lub modyfikacji dawkowania.

Co istotne, w przeciwieństwie do klasycznej chemioterapii związanej z ryzykiem wystąpienia odległych w czasie skutków ubocznych, zdarzenia/ działania niepożądane w wyniku podawania olaparybu pojawiają się najczęściej w czasie pierwszych tygodni leczenia i często ulegają samoograniczeniu. Jednocześnie, znamienne korzyści kliniczne wynikające z zastosowanego leczenia, w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji i opóźnienia kolejnego cyklu chemioterapii, przewyższają ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.

8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do Analizy klinicznej, niemniej zidentyfikowano i uwzględniono w niniejszej analizie 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą; Ma i wsp., 2019 [41], Guo i wsp., 2018 [42], mogące stanowić dodatkowe źródło informacji o efektach klinicznych stosowania olaparybu w postaci tabletek i kapsułek w leczeniu platynowrażliwego raka jajnika [41], jak i leczeniu innych nowotworów w stadium zaawansowanym/ rozsiałym, w tym raka jajnika [42].

Dodatkowo, zidentyfikowano także przegląd systematyczny z metaanalizą autorstwa Liu i wsp., 2018 [40], który został uwzględniony w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa olaparybu (por. rozdz. 7.1. oraz 14.8.).

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 14.10., natomiast szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań wtórnych zaprezentowano w rozdziale 14.5.

8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z DODATKOWYCH OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą autorstwa Ma i wsp., 2019 [41] była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika i mutacją w genie *BRCA*, w porównaniu do placebo lub innego leku cytostatycznego.

W przeglądzie uwzględniono 7 pełnotekstowych publikacji dotyczących 4 badań RCT, w ramach których porównywano olaparyb względem: pegylowanej lizosomalnej doksorubicyny (Kaye 2012), paklitakselu w skojarzeniu z karboplatiną (Oza 2015) oraz placebo (Ledermann 2014; Ledermann 2016 [September]; Ledermann 2016 [November]; Pujade-Lauraine 2017; Friedlander 2018). Spośród ww. badań, tylko badanie Pujade-Lauraine i wsp., Friedlander 2018 [9]-[10] dotyczyło zastosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych.

Wyniki przeprowadzonej agregacji danych uzyskanych od 567 pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika wskazały, że olaparyb podawany w postaci kapsułek lub tabletek w ramach leczenia podtrzymującego wykazuje wysoką skuteczność kliniczną i dobrą tolerancję. Dowody naukowe wskazujące na istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (HR=0,31; 95% CI: 0,15; 0,62) określono jako wysokiej jakości, a wyniki wskazujące na nieznaczną przewagę olaparybu w zakresie wydłużenia czasu przeżycia całkowitego (HR=0,75; 95% CI: 0,56; 0,99) stanowią aktualnie dowody umiarkowanej jakości. Analiza zmian jakości życia pacjentek ocenianej

według kwestionariusza FACT-O wskazała na brak znamienych różnic między grupami pacjentek stosujących olaparyb względem podawania placebo, niemniej w jednym badaniu raportowano przewagę olaparybu względem pegylowanej liposomalnej doksorubicyny.

Łączna analiza statystyczna oparta na wynikach 3 badań klinicznych (N=526) wskazała na zwiększone ryzyko wystąpienia 5 z 7 ocenianych zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia olaparybem, przy czym cechowały się one 1 lub 2 stopniem nasilenia. Ryzyko wystąpienia: zmęczenia, wymiotów, biegunki i nudności o nasileniu 3-4 stopnia nie różniło się istotnie między porównywanymi grupami. Istotnej statystycznie różnicy między grupami nie raportowano także w zakresie ryzyka wystąpienia zaparcia i bólu brzucha, niezależnie od nasilenia [41].

Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą autorstwa Guo i wsp., 2018 [42] było oszacowanie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania olaparybu u pacjentów z zaawansowanymi, nawrotowymi nowotworami na podstawie randomizowanych badań klinicznych II i III fazy.

Do metaanalizy włączono 8 badań RCT obejmujących łącznie 1 957 pacjentów, w tym 786 chorych z rakiem jajnika, 302 z rakiem piersi, 649 z rakiem żołądka oraz 220 pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca. Spośród 4 uwzględnionych badań klinicznych dotyczących leczenia nawrotowego raka jajnika, 1 badanie autorstwa Pujade-Lauraine i wsp., 2017 [9] obejmowało zastosowanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych i było jednocześnie jedynym badaniem III fazy w tej grupie.

Wyniki agregacji danych wykazały, że stosowanie olaparybu wpłynęło na istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (HR=0,62; 95% CI: 0,47; 0,82; p=0,001), wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (HR=0,82; 95% CI: 0,73; 0,93; p=0,001) oraz zwiększenie prawdopodobieństwa osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (RR=1,38; 95% CI: 1,16; 1,65; p<0,001) w porównaniu do leczenia niezawierającego olaparybu (placebo lub chemioterapia) w populacji pacjentów z rozpoznaniem różnych nowotworów. Wyniki te zostały następnie potwierdzone w analizie wrażliwości. Ponadto, terapia olaparybem wiązała się z istotnymi korzyściami klinicznymi w subpopulacji pacjentów z mutacjami w genie *BRCA1/2*, zarówno w zakresie przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego (dane z 5 badań RCT), jak i obiektywnej odpowiedzi na leczenie (dane z 3 badań).

Udokumentowane jest, że inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) wykazują zwiększoną skuteczność w komórkach guza ze patogennymi lub potencjalnie patogennymi mutacjami w genie *BRCA1* lub *BRCA2* i w przypadku braku napraw pęknięć w DNA na drodze rekombinacji homologicznej; w porównaniu z komórkami zawierającymi dziki typ genu, komórki, w których nie występują funkcjonalne białka BRCA1 ani BRCA2 (uczestniczące w naprawie pęknięć w podwójnym łańcuchu DNA) są do 1000 razy bardziej wrażliwe na inhibitory PARP, które pogłębiają genetyczną niestabilność i sprzyjają apoptozie komórek nowotworowych.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują na istotną poprawę przeżycia całkowitego (HR=0,78; 0,62; 0,98; p=0,03) u pacjentów z mutacjami w genie *BRCA*, czego nie obserwowano w badaniach, w których obecność mutacji nie była kryterium włączenia (HR=0,91; 95% CI: 0,57; 1,43; p=0,671). Obserwowana zależność może sugerować, że mutacje *BRCA* stanowią markery dla klinicznej odpowiedzi na terapię olaparybem.

Oszacowana częstość występowania mutacji *BRCA1/2* u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania wynosi około 20-25%, a wartość ta może być wyższa u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym nowotworem. Z kolei, w przybliżeniu 5% ogólnej populacji pacjentek z rakiem piersi jest nosicielkami zarodkowej mutacji w *BRCA*, występującej częściej u kobiet silnie obciążonych rodzinie, młodszych oraz z potrójnie negatywnym rakiem piersi.

Analiza przeprowadzona w podgrupach w zależności od typu nowotworu, potwierdziła że leczenie olaparybem istotnie poprawiało przeżycie wolne od progresji w grupie pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika (HR=0,44; 95% CI: 0,30; 0,67; p<0,001) lub rakiem piersi, który stanowiły większość w ogólnej populacji chorych uwzględnionych w metaanalizie, ale nie w subpopulacji chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca.

Z kolei, korzyści z terapii olaparybem w zakresie PFS u chorych z zaawansowanym, nawrotowym rakiem żołądka, jak wskazują autorzy przeglądu, mogły wynikać z innych mechanizmów niż mutacje *BRCA*, a mianowicie niedoboru kinazy białkowej ATM, która jest istotnym mediatorem mechanizmu naprawy podwójnych pęknięć DNA. Niedobór ATM jest związany ze zwiększoną wrażliwością na olaparyb w przypadku leczenia raka żołądka, gruczolaka płuc oraz gruczolaka przewodów trzustkowych [42].

Podsumowując, wyniki metaanalizy [42] potwierdzają wysoką skuteczność kliniczną leczenia opartego na olaparybie, a jednocześnie wyniki raportowane w subpopulacji chorych z mutacjami w genie *BRCA1* lub *BRCA2* wskazują, że pacjenci ci mogą odnosić największe korzyści kliniczne z zastosowanego leczenia.

Podsumowanie wyników metaanalizy z zakresu bezpieczeństwa stosowania olaparybu w leczeniu zaawansowanych nowotworów litych, w tym nawrotowego raka jajnika, przedstawione zostało w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa olaparybu w rozdz. 7.1.

Jakość metodologiczna przeglądów systematycznych z metaanalizą dotyczących zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika [40] oraz zastosowania olaparybu w leczeniu nawrotowych nowotworów litych [42] oceniono jako krytycznie niską według skali AMSTAR 2. Z kolei jakość przeglądu systematycznego z metaanalizą [41] dotyczącego zastosowania olaparybu w leczeniu platynowrażliwego raka jajnika z mutacją w genie *BRCA* oceniono jako niską.

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono i uwzględniono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych [41], [42] dotyczące zastosowanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych we wnioskowanych wskazaniach.

9. DYSKUSJA

Nabłonkowy rak jajnika jest siódmym pod względem częstości nowotworem złośliwym wśród kobiet na świecie i stanowi główną przyczynę zgonów spośród nowotworów ginekologicznych [68], [180].

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wśród nowotworów złośliwych narządów płciowych kobiet, rak jajnika stanowił drugą przyczynę zachorowań (po raku trzonu macicy) oraz czwartą przyczynę zgonów wśród wszystkich nowotworów złośliwych występujących u kobiet w Polsce w 2012 roku, a pierwsze miejsce pod względem liczby zgonów z powodu nowotworów ginekologicznych [177], [178]. Według danych Polskiego Towarzystwa Onkologicznego przedstawionych w Zielonej Księdze [178], corocznie na raka jajnika umiera w Polsce około 2 500 kobiet, a wskaźniki przeżycia 5-letniego nie przekraczają 43% (42,6% według KRN).

Duża śmiertelność wynika z faktu, że nowotwór ten jest wykrywany najczęściej już w stadium zaawansowanym. Stadium zaawansowania choroby w momencie rozpoznania jest najważniejszym czynnikiem decydującym o długości przeżycia; rak jajnika we wczesnych stadiach wykrywany jest u niewielkiego odsetka pacjentek wynoszącego 20–30%, a 5-letnie przeżycie w tej grupie wynosi około 90%. Jednak w 70% przypadków nowotwór ten rozpoznawany w wyższym stopniu zaawansowania tj. III i IV, w którym 5-letnie przeżycie wynosi już tylko 25% [178].

Raka jajnika, który stanowi najgorzej rokujący nowotwór ginekologiczny, można określić jako chorobę przewlekłą i nieuleczalną. Czas od rozpoznania nowotworu do wznowy jest w chwili obecnej krótszy niż czas od wznowy do zgonu. U większości pacjentek proces chorobowy obejmuje następujące po sobie nawroty (wznowy) i coraz krótsze okresy wolne od objawów choroby, aż do momentu braku odpowiedzi na leczenie [182].

Podstawą leczenia cytotoksycznego pierwszej linii jest stosowanie pochodnych platyny (karboplatyny lub cisplatyny) i taksoиду (paklitakselu). W Polsce, w subpopulacji pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika w stadium IV lub III z pozostawionymi zmianami resztkowymi o średnicy >1 cm, stosuje się bewacyzumab - przeciwciało monoklonalne anty-VEGF w skojarzeniu z karboplatyną oraz paklitakselem, a następnie monoterapię bewacyzumabem w ramach leczenia podtrzymującego [174], [182].

Po konsultacjach z ekspertami klinicznymi, uwzględnieniu stanowisk agencji EMA oraz NICE, a także kryteriów włączenia chorych i sposobu realizacji programów lekowych w Polsce, bewacyzumab został

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



wykluczony jako potencjalny komparator dla olaparybu w leczeniu pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania i mutacją *BRCA1/2*; szczegółowe informacje opisano w Analizie produktu leczniczego (APD) [174].

W przybliżeniu u 13-31% pacjentek z wczesnym nabłonkowym rakiem jajnika wystąpi progresja choroby po upływie około 11-29 miesięcy, a 75-80% pacjentek z nowotworem w stadium zaawansowanym doświadczy nawrotu choroby po upływie 18-24 miesięcy [68].

W przypadku nawrotowego raka jajnika, podstawą wyboru schematu chemioterapii drugiej linii jest wrażliwość na wcześniejsze leczenie pochodnymi platyny (określana za pomocą parametru PFI; *platinum-free interval*), co determinuje rokowanie, jak i przetrwała toksyczność poprzedniego leczenia. U około 5,3% pacjentek rak jajnika wykazuje platynoniewrażliwość, a progresja choroby występuje już podczas pierwszej linii leczenia. U tych chorych, podobnie jak u 17,2% pacjentek opornych na chemioterapię zawierającą związki platyny, tj. w przypadku gdy nawrót choroby następuje w czasie do 6 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszej linii, rokowanie jest złe. Odpowiedź na chemioterapię drugiej linii można obserwować zaledwie u 10-15% chorych, a czas do wystąpienia drugiej progresji wynosi średnio 3 miesiące [182].

W przypadku, gdy nawrót nowotworu występuje w okresie 6-12 miesięcy od zakończenia chemioterapii pierwszej linii mamy do czynienia w częściową platynowrażliwością obserwowaną u 22,7% chorych, natomiast platynowrażliwość cechuje się nawrotem choroby po 12 miesiącach od zakończenia pierwszej linii leczenia i dotyczy 33,5% pacjentek z rakiem jajnika [182].

W przypadku 3,7% pacjentek wznowa raka jajnika występuje pomiędzy 60 a 120 miesiącem po zakończeniu leczenia pierwszej linii [182].

U pacjentów z platynowrażliwym nawrotem raka jajnika można ponownie zastosować chemioterapię opartą na związkach platyny, nawet w ramach wielu linii leczenia, niemniej najwyższy wskaźnik odpowiedzi wynoszący od 84% do 91% można osiągnąć tylko w wyniku leczenia po pierwszym nawrocie, a w trakcie kolejnych terapii czas do wystąpienia progresji choroby ulega skróceniu. Zagregowane wyniki z 3 badań klinicznych dotyczące leczenia 3 388 pacjentek z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika wykazały, że mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) uległa skróceniu z 10,2 miesięcy (95% CI: 9,6; 10,7) po pierwszym nawrocie do 4,1 miesięcy (95% CI: 3,0; 5,1) po piątym nawrocie choroby [180]. Pacjentki doświadczają więc coraz krótszych odstępów czasu bez konieczności leczenia między wznowami, a z drugiej strony kumulująca się toksyczność ogranicza długotrwałą chemioterapię u chorych odpowiadających na leczenie [180].

Odstęp czasu między kolejnymi schematami leczenia jest krytycznym czynnikiem prognostycznym w raku jajnika; dłuższy PFS jest związany z większym wskaźnikiem odpowiedzi na kolejną terapię. U pacjentów bez progresji choroby przez okres ≥ 18 miesięcy obserwowany wskaźnik odpowiedzi na

kolejną chemioterapię opartą na związkach platyny wynosił 75%, w porównaniu z 33% w przypadku chorych, u których czas wolny od progresji wynosi <12 miesięcy. Pacjentki z odpowiedzią na leczenie oparte na pochodnych platyny trwającą ≤6 miesięcy mogą otrzymywać inne schematy chemioterapii lub być poddane dalszemu leczeniu chirurgicznemu w zależności od umiejscowienia i rozległości nowotworu, niemniej w tej grupie odsetek odpowiedzi pozostaje niski (w przybliżeniu 10%), a wyleczenie jest niemożliwe [180].

Nieuleczalność kolejnych wznów nowotworu znajduje odzwierciedlenie w strategii leczenia, którego celem, zarówno w przypadku nowo rozpoznanego, jak i nawrotowego, zaawansowanego nowotworu jest:

- utrzymanie i wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na chemioterapię,
- wydłużenie czasu przeżycia do wystąpienia progresji choroby,
- opóźnienie rozpoczęcia kolejnej chemioterapii i wynikających z niej obciążeń w postaci m.in. toksyczności.

Poza osiągnięciem długotrwałej remisji, intencją leczenia jest także utrzymanie odpowiedniej jakości życia chorych warunkowanej stanem zdrowia [180].

Istnieje więc ogromna potrzeba opracowania i wdrożenia do leczenia dobrze tolerowanej terapii podtrzymującej, która poprzez indukowanie długotrwałej odpowiedzi na leczenie wydłuży czas przeżycia bez objawów progresji, a tym samym umożliwi zwiększenie odstępu czasu między kolejnymi schematami leczenia cytotoksycznego i ostatecznie - poprawi przeżycie całkowite.

Istotną kwestią dotyczącą raka jajnika jest związek około 12-15% przypadków z mutacją germinálną (dziedziczną) genu *BRCA1* lub *BRCA2*. Dodatkowo, uwzględniając nabyte mutacje somatyczne raportowane w 5-7% przypadkach oraz utratę ekspresji genów *BRCA1* i *BRCA2* w mechanizmie wyciszania epigenetycznego u 11-13% osób, zaburzenia w obrębie genów *BRCA1* lub *BRCA2* mogą dotyczyć łącznie nawet do 30% chorych na raka jajnika [181]. Mutacje te występują szczególnie często (22-26%) w przypadku surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, który jest także obarczony mutacjami w genie supresorowym guza – p53 [68].

Rola mutacji w genach *BRCA1* i/lub *BRCA2*

Nosicielki mutacji w genach *BRCA1* lub *BRCA2* są szczególną grupą pacjentek. Z jednej strony kobiety te mają zwiększone ryzyko zachorowania na raka jajnika, wynoszące do 70. roku życia odpowiednio 30-50% oraz 10-20%, w przypadku mutacji w genie *BRCA1* oraz *BRCA2*, podczas gdy ryzyko to u osób bez mutacji w *BRCA* wynosi 1,5-2% [180]. Z drugiej strony, chore na raka jajnika z germinálną lub somatyczną mutacją *BRCA* mają lepsze rokowania w porównaniu z pacjentkami posiadającymi dziki typ genu, ze względu na zwiększoną odpowiedź na leczenie związkami platyny, ale także na pegylowaną liposomalną doksorubicynę oraz trabektedynę [68].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Białka BRCA1 oraz BRCA2 odgrywają kluczową rolę w mechanizmie naprawy dwuniciowych pęknięć DNA na drodze rekombinacji homologicznej. Guzy z mutacją *BRCA* prowadzącą do niedoboru/ utraty funkcjonalności jednego z białek, tracą możliwość naprawy DNA za pomocą rekombinacji homologicznej, z kolei upośledzony mechanizm naprawy dwuniciowych pęknięć DNA odpowiada za wrażliwość tych nowotworów na uszkodzenia materiału genetycznego indukowane związkami platyny stosowanymi w czasie chemioterapii [68], [181].

W procesie rozpoznawania i naprawy uszkodzonych pojedynczych nici DNA biorą udział białka należące do rodziny polimerazy poli-ADP-rybozy (ang. *poly[ADP-ribose] polymerase*; PARP). Aktywność białek PARP, które wiążąc się z uszkodzoną nicią DNA zapoczątkowują naprawę pęknięcia za pomocą wycinania par zasad lub nukleotydów, może jednocześnie stanowić wyjaśnienie w jaki sposób zmutowane komórki nowotworowe przeżywają tj. dzięki przejściu z jednego mechanizmu naprawy uszkodzeń materiału genetycznego wywołanych leczeniem na inny mechanizm [179], [181]. Zahamowanie białek PARP w komórkach z dezaktywującą mutacją *BRCA* powoduje, że nienaprawione uszkodzenie pojedynczej nici DNA zostanie w wyniku replikacji powielone na obie nici, co przy jednoczesnym braku możliwości przeprowadzenia rekombinacji homologicznej do precyzyjnej naprawy pęknięć podwójnych nici DNA prowadzi do ich kumulacji, pogłębienia niestabilności genomu, a ostatecznie do apoptozy komórki. Zastosowanie inhibitorów PARP w nowotworach z mutacją w genie *BRCA* ma charakter sztucznie wywołanej letalności (ang. *synthetic lethality*) związanej z utratą genu lub białka. W komórkach prawidłowych tj. bez mutacji w genie *BRCA*, zahamowanie PARP nie wywołuje takiego efektu ponieważ mechanizm naprawy DNA zostaje oparty na rekombinacji homologicznej [68], [181].

Historia badań nad olaparybem

W 2005 roku, dwie niezależne grupy naukowców wykazały, że komórki z niedoborem białek *BRCA* w wyniku mutacji są 100-1000 razy bardziej wrażliwe na inhibitory PARP niż komórki z dzikim typem genu, co zapoczątkowało badania z wykorzystaniem sztucznie wywołanej letalności w leczeniu nowotworów z defektem mechanizmu naprawy DNA na drodze rekombinacji homologicznej [68]. Rak jajnika był pierwszym nowotworem złośliwym, w leczeniu którego wykorzystano ten mechanizm, a letalność komórek nowotworowych z mutacją genów rekombinacji homologicznej, w tym genu *BRCA*, wynikała z zablokowania alternatywnego szlaku naprawy DNA [68], [181].

Inhibitory PARP stały się jednymi z pierwszych leków ukierunkowanych, które wykazują skuteczność w przypadku utraty genu supresorowego. Olaparyb jest pierwszym zarejestrowanym lekiem z tej grupy, a jego skuteczność została udokumentowana w szeregu badań [169], [181].

W badaniu I fazy przeprowadzonym w 2009 roku przez Fong i wsp. [113], w podgrupie 19 chorych z zaawansowanymi nowotworami jajnika, piersi lub prostaty oraz mutacją *BRCA1/2*, którzy byli wcześniej intensywnie leczeni obserwowano dobry profil bezpieczeństwa olaparybu, a u 63% pacjentów wykazano korzyść kliniczną w postaci odpowiedzi na leczenie lub istotną klinicznie stabilizację choroby przez okres co najmniej 4 miesięcy [113].

Po upływie roku, zaprezentowano wyniki z rozszerzonej fazy badania, która obejmowała 50 pacjentek z rakiem jajnika i udokumentowaną mutacją w genie *BRCA* [114]. Wystąpienie radiologicznej lub serologicznej odpowiedzi na leczenie raportowano u 40% chorych, podczas gdy całkowity wskaźnik korzyści klinicznej (*clinical benefit rate*; CBR) wyniósł 46%. Co istotne, w badaniu tym po raz pierwszy zauważono korelację między korzyścią kliniczną a parametrem PFI (*platinum-free interval*).

W 2010 roku Audeh i wsp. [120] przeprowadzili potwierdzające badanie II fazy non-RCT, w ramach którego porównywano wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) w przypadku podawania olaparybu w dawce 200 mg/2xdobę lub w dawce 400 mg/2xdobę w grupie 57 pacjentek z nawrotowym, nabłonkowym rakiem jajnika,

rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej oraz germinálną mutacją *BRCA1/2*. Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi w kohorcie pacjentek otrzymujących wyższą dawkę leku wynosił 33% w porównaniu do 13% w kohorcie, w której stosowano dawkę 200 mg/2xdobę, a mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła odpowiednio 5,8 oraz 1,9 miesięcy. Leczenie olaparybem w dawce 400 mg/2xdobę było dobrze tolerowane, z nieznacznym wzrostem częstości występowania nudności, zmęczenia oraz anemii.

Lepsza skuteczność olaparybu w dawce 400 mg/2xdobę została potwierdzona w pierwszym randomizowanym badaniu II fazy [122], w którym uwzględniono 97 pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika, mutacją *BRCA1/2* oraz nawrotem choroby w czasie 12 miesięcy od ostatniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie olaparybem w dawce 400 mg/2xdobę wyniósł 31%, olaparybem w dawce 200 mg/2xdobę – 25%, a pegylowaną liposomalną doksorubicyną – 18%.

Te obserwacje z ww. badań zaowocowały przeprowadzeniem pierwszego badania z udziałem dużej liczby pacjentek z nawrotem platynowrażliwego, surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na ponowne zastosowanie chemioterapii opartej na związkach platyny – tj. badania Study19 [23]-[27]. W ww. badaniu II fazy oceniano efekty zastosowania olaparybu w dawce 400 mg/2xdobę (w postaci kapsułek twardych) w ramach leczenia podtrzymującego. Istotna klinicznie i statystycznie przewaga olaparybu względem placebo podawanego w grupie kontrolnej w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji, jak i opóźnienia konieczności rozpoczęcia kolejnej chemioterapii obserwowana w ogólnej populacji pacjentek niezależnie od statusu mutacji *BRCA*, była największa w subpopulacji chorych z potwierdzoną mutacją w genie *BRCA1* lub/i *BRCA2*.

Na podstawie korzystnych wyników badania Study19, olaparyb w postaci kapsułek twardych (jako produkt leczniczy Lynparza®) w grudniu 2014 roku został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu i zarejestrowany, zarówno przed amerykańską agencją FDA, jak i europejską EMA, do stosowania w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, 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 [174]. W tym samym czasie, w oparciu o wyniki jednoramiennego badania II fazy o akronimie Study42 [112] olaparyb w postaci kapsułek, podawany w dawce 400 mg/2xdobę, został zarejestrowany w USA przez agencję FDA w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika i mutacją *BRCA*, które otrzymały wcześniej co najmniej 3 linie leczenia cytotoksycznego [30].

W Polsce od 2016 roku leczenie olaparybem w postaci kapsułek twardych (50 mg) realizowane jest w ramach programu lekowego B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego, platynowrażliwego, zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.

Podstawowymi kryteriami włączenia do programu są:

- histologiczne rozpoznanie surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;
- obecność mutacji w genie *BRCA1* i/lub w *BRCA2* (dziedzicznej i (lub) somatycznej);
- platynowrażliwość (nawrót w okresie >6 miesięcy od zakończenia leczenia związkami platyny);
- co najmniej dwie wcześniejsze linie leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



platyny (np. karboplatynę, cisplatynę);

- obiektywna odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia zawierającym pochodne platyny (całkowita lub częściowa według kryteriów RECIST).

Zalecana dawka olaparybu wynosi 400 mg (osiem kapsułek) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 800 mg. Program wymaga rozpoczęcia terapii w czasie 8 tygodni od ostatniego podania chemioterapii opartej na związkach platyny [174].

Najnowsze badania nad olaparybem

Mimo szybkiej rejestracji olaparybu przez agencję EMA w oparciu o badanie II fazy Study19, zatwierdzenie produktu leczniczego Lynparza® do stosowania w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego raka jajnika było jednocześnie uwarunkowane obserwacjami z trwającego ówczesnie badania RCT III fazy o akronimie SOLO2, w którym po raz pierwszy zastosowano lek w postaci tabletek powlekanych, a którego wyniki zaprezentowano na międzynarodowym kongresie *Society of Gynecologic Oncology* w marcu 2017 roku [68].

Po ukończeniu badania SOLO2 [9]-[22] potwierdzającego istotne korzyści kliniczne w wyniku stosowania olaparybu, w 2018 roku produkt leczniczy Lynparza® w postaci tabletek powlekanych został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej we wskazaniu: leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Wymienione powyżej badania SOLO2 i Study19 zostały zidentyfikowane w wyniku przeszukania medycznych baz danych i stanowiły podstawę wniosku o efektywności olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika w ramach niniejszej analizy klinicznej.

Badanie o akronimie SOLO-2

W wyniku stosowania olaparybu (w postaci tabletek w dawce 300 mg/2xdobę) w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika i mutacją w genie *BRCA1* lub/i *BRCA2* w ramach badania SOLO2 [9]-[22] obserwowano istotne statystycznie i klinicznie wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji względem grupy kontrolnej, w której stosowano placebo, a wyniki raportowane przez badaczy zostały potwierdzone w centralnej ocenie niezależnego panelu ekspertów. Poza znamionym wpływem na przeżycie bez progresji choroby, długotrwałe leczenie podtrzymujące oparte na olaparybie nie rzutowało na jakość życia chorych, co świadczy o tym, że zastosowana terapia jest mało obciążająca i dobrze tolerowana, pomimo, że pacjentki poddane były wcześniej co najmniej 2 liniom leczenia z powodu zaawansowanego nowotworu. U chorych w grupie badanej, dobra jakość życia warunkowana stanem zdrowia utrzymywana była nie tylko w wydłużonym czasie przeżycia bez progresji, ale także przez długi okres czasu do rozpoczęcia kolejnych terapii i związanych z nimi obciążeń [10]. Co istotne, korzyści kliniczne z leczenia podtrzymującego olparybem w postaci wydłużenia mediany PFS były niezależne od liczby

wcześniejszych linii chemioterapii [12], jak i rodzaju odpowiedzi na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny (częściowej lub całkowitej), a poza utrzymaniem osiągniętej odpowiedzi na chemioterapię, u chorych z wyjściowymi, mierzalnymi zmianami w trakcie leczenia podtrzymującego obserwowano dodatkową aktywność przeciwnowotworową olaparybu [13].

Z kolei, subanaliza parametru PFS przeprowadzona w grupie pacjentek, które otrzymywały leczenie z bewacyzumabem przed ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny wykazała, że preparat ten nie wpłynął na efekty leczenia olaparybem.

Leczenie podtrzymujące olaparybem w badaniu SOLO2 wpłynęło również na istotne opóźnienie konieczności rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii, późniejsze wystąpienie drugiej progresji, jak i znamienne wydłużenie czasu przeżycia do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w porównaniu do grupy kontrolnej.

Parametr określany jako czas przeżycia do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii oznacza dla pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika zmianę leczenia z doustnie stosowanego olaparybu na dożylną chemioterapię po wystąpieniu progresji, podczas gdy analiza czasu do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii sugeruje, że chore przeżywają do tego momentu bez wystąpienia oporności na chemioterapię, która ograniczyłaby korzyści jakie osiągnęły w czasie podtrzymującego leczenia za pomocą olaparybu. W tym kontekście, przewaga olaparybu względem placebo w ocenie powyższych punktów końcowych może mieć również duże znaczenie kliniczne.

Ze względu na niedojrzałe dane, aktualnie nie jest jeszcze jasne czy istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji przełoży się na czas przeżycia całkowitego, ale mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego Sundar 2012, na które powołano się w rekomendacji NICE [76] i wskazujące na korelację między czasem przeżycia wolnym od progresji, a czasem przeżycia całkowitego można przypuszczać, że leczenie olaparybem przełoży się na znamienne zwiększenie przeżycia całkowitego pacjentek.

W badaniu SOLO2 [9]-[22] potwierdzono w wiarygodny sposób znamienne korzyści kliniczne olaparybu stosowanego w postaci tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z niskozróżnicowanym, nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jakie pierwotnie obserwowano w wyniku podawania leku w postaci kapsułek w ramach badania II fazy Study19 [23]-[27], zarówno w odniesieniu do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji, jak i opóźnienia konieczności podjęcia kolejnych terapii, przy zachowaniu dobrej jakości życia chorych warunkowanej stanem zdrowia. Jednocześnie wprowadzenie tabletek powlekanych, charakteryzujących się lepszą biodostępnością w porównaniu do kapsułek twardych, zwiększyło komfort leczenia dzięki

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



możliwości przyjmowania 4-krotnie mniejszej liczby doustnej postaci leku na dobę (4 tabletki vs 16 kapsułek).

W związku z powyższym zasadne jest umożliwienie pacjentkom z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, stosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym w ramach programu lekowego, obok realizowanego obecnie leczenia opartego na podawaniu olaparybu w postaci kapsułek twardych, co nie będzie wiązało się z dodatkowymi wpływem na budżet płatnika publicznego.

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej opublikowane przez *National Cancer Institute* (NCI) [190], *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [183], a także *European Society for Medical Oncology* (ESMO) oraz *European Society of Gynaecological Oncology* [185] potwierdzają efektywność kliniczną i zasadność stosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, po ≥ 2 liniach leczenia (poziom dowodów naukowych – I; siła rekomendacji - A).

Badanie o akronimie SOLO-1

Drugie wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych w leczeniu dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym, rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedzicznej i/lub somatycznej), u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny [174].

Należy podkreślić, że stosowanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej oraz germinálną lub/i somatyczną mutacją *BRCA*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię pierwszej linii opartą na związkach platyny, **zostało zarejestrowane w trybie priorytetowym przez agencje FDA w grudniu 2018 roku, na podstawie przełomowych wyników** świeżo opublikowanego badania o akronimie SOLO1 [68]. Na terenie Unii Europejskiej olaparyb stosowany w postaci tabletek powlekanych w ww. wskazaniu został zarejestrowany przez agencję EMA w czerwcu 2019 roku [174].

Wyniki uwzględnionego w ramach niniejszej analizy klinicznej badania III fazy SOLO1 [1]-[8] wskazały, że leczenie podtrzymujące olaparybem w dawce 300 mg/2xdobę u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika i mutacją w genie *BRCA1/2*, zapewnia **bezprecedensowe korzyści kliniczne w postaci znamiennego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji wraz z 70% redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu względem stosowania placebo w grupie**

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



kontrolnej. W okresie obserwacji wynoszącym 41 miesięcy (mediana: 40,7), mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie badanej nie została osiągnięta.

Efekty kliniczne leków biologicznych refundowanych w Polsce w leczeniu raka jajnika

Dla zobrazowania wielkości efektu klinicznego olaparybu w badaniu SOLO-1 w postaci wydłużenia mediany czasu przeżycia wolnego od progresji (w okresie obserwacji wynoszącym **w przybliżeniu 3 lata**, w grupie badanej nie osiągnięto mediany PFS, zaś w grupie kontrolnej wyniosła ona **13,8 mies.**) przedstawiono poniżej efekt kliniczny bewacyzumabu (PFS) z badań GOG-218 i ICON-7 [186], [187].

W badaniu SOLO1, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie kontrolnej otrzymującej placebo wynosiła 13,8 miesięcy i stanowiła raczej okres czasu od końca chemioterapii niż od rozpoczęcia chemioterapii do wystąpienia progresji choroby lub zgonu, co pozostaje zgodne z wynikami PFS raportowanymi w innych badaniach, w których pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika i mutacją *BRCA* nie otrzymywały aktywnego leczenia podtrzymującego po zastosowaniu standardowej chemioterapii z zastosowaniem karboplatyny i paklitakselu [1].

Na podstawie analizy wrażliwości dla parametru PFS, jak i czasu do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu, **różnica median czasu przeżycia wolnego od progresji między grupą leczoną olaparybem a grupą stosującą placebo oszacowana została na około 3 lata.**

Ocena parametru PFS w podgrupach pacjentek była zgodna z wynikami pierwotnej analizy. Z kolei wpływ olaparybu na wydłużenie czasu przeżycia bez progresji względem placebo, który udokumentowano w analizie wrażliwości w badaniu SOLO1 był również znamienne większy niż wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji raportowane w wyniku zastosowania innych inhibitorów PARP – rukaparybu lub niraparybu w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka jajnika, w także większy niż efekt stosowania olaparybu w ramach badania SOLO2 (w którym różnica median dla PFS między grupami wynosiła 13,6 miesięcy). Co więcej, część pacjentek zakończyła przyjmowanie olaparybu po 2 latach terapii i nie doświadczyła progresji choroby przez kolejne miesiące. Pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika stanowią aktualnie jedyną grupę chorych, w przypadku których zastosowanie olaparybu może wpłynąć na uzyskanie trwałej remisji. Z powodu unikalnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji, zastosowanie olaparybu już po 1. linii chemioterapii pozwoli na zmniejszenie odsetka osób leczonych z powodu nawrotu choroby, co obok istotnych korzyści dla chorych, będzie także generować oszczędności dla płatnika.

Trwająca obserwacja pacjentek w badaniu SOLO1 dostarczy informacji o długotrwałych korzyściach z terapii podtrzymującej olaparybem (raportowanych już w przypadku leczenia nawrotowej choroby w badaniu II fazy [25]) lub wręcz możliwości trwałej remisji choroby.

Istotne wydłużenie czasu przeżycia do drugiej progresji raportowane w grupie badanej sugeruje, że olaparyb nie ogranicza korzyści klinicznych, jakie mogą osiągnąć chore w

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



czasie kolejnej terapii. Zjawisko to obserwowano mimo zastosowania inhibitorów PARP u 35% (33 z 94) pacjentek w grupie kontrolnej w ramach kolejnej terapii, co może stanowić potencjalne wyjaśnienie dla wysokiej wartości mediany czasu przeżycia do drugiej progresji w grupie kontrolnej wynoszącej blisko 42 miesiące.

W czasie leczenia, w żadnej z grup nie raportowano istotnej klinicznie zmiany w zakresie jakości życia warunkowanej stanem zdrowia. Leczenie podtrzymujące za pomocą olaparybu po chemioterapii 1. linii opartej na związkach platyny u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, z mutacją w genie *BRCA1/2* zapewnia więc nie tylko wyjątkowo długie przeżycie bez progresji choroby z jednoczesnym utrzymaniem odpowiedniego komfortu życia, ale u części chorych może potencjalnie prowadzić nawet do trwałej remisji choroby, na co wskazuje wysoki wskaźnik przeżyć 4-letnich.

Obserwacje te znalazły odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych z zakresu leczenia raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej opracowane przez *National Comprehensive Cancer Network* (2019 r.), w których olaparyb jest zalecany w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu całkowitej lub częściowej remisji na pierwszoliniowe leczenie u pacjentek z mutacją *BRCA1* lub/i *BRCA2* [183]. Imponujące wyniki badania **SOLO1 wspomniane zostały także w wytycznych *European Society for Medical Oncology* (ESMO) oraz *European Society of Gynaecological Oncology* [185] oraz zaleceniach *National Cancer Institute* (NCI) [190].**

Również brytyjska agencja NICE w sierpniu 2019 roku wydała pozytywną rekomendację dla stosowania olaparybu w leczeniu zaawansowanego, nabłonkowego, niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej u pacjentek z mutacją w genie *BRCA*, które uzyskały odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na pochodnych platyny, określając wyniki badania **SOLO1 jako bezprecedensowe i ekstremalnie obiecujące [76]. Eksperti kliniczni w rekomendacji NICE wskazali na aktualny brak opcji terapeutycznych w podtrzymującym leczeniu zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej u pacjentek z mutacją w *BRCA* i odpowiadających na pierwszoliniową chemioterapię opartą na związkach platyny i podkreślili, że zastosowanie olaparybu na wcześniejszych etapach leczenia pozwala na osiągnięcie największych korzyści klinicznych i może wiązać się z potencjalnym wyleczeniem choroby [76].**

Dotychczasowe badania kliniczne wykazały jednoznacznie, że stosowanie olaparybu w istotny sposób opóźnia wystąpienie progresji choroby. Mimo, że aktualne dane z ww. badań nie wskazują jednoznacznie, że leczenie podtrzymujące olaparybem wpływa na wydłużenie przeżycia, eksperci w

rekomendacji NICE [76] podkreślili jednocześnie, że pacjentki biorące udział w badaniach nie były poddane obserwacji przez wystarczająco długi okres czasu aby móc oszacować czas przeżycia całkowitego. W badaniu SOLO1 czas przeżycia całkowitego był drugorzędowym punktem końcowym, a aktualne dane w tym zakresie są dojrzałe w 21% (mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie badanej nie została jeszcze osiągnięta), jakkolwiek eksperci kliniczni wskazali, że w przypadku wpływu olaparybu na czas przeżycia całkowitego spodziewają się podobnych korzyści klinicznych jakie obserwowano dla PFS. Krzywe Kaplan-Meiera dla przeżycia całkowitego w badaniu SOLO1 zbiegały się w początkowym okresie obserwacji, co sugerowało brak dalszych korzyści odnośnie przeżywalności, eksperci wskazali na obserwacje z badania Study19, dotyczącego leczenia nawrotowego raka jajnika, w ramach którego raportowano podobną konwergencję po 37 miesiącach obserwacji, a po 78 miesiącach wykazano przewagę olaparybu względem placebo. **Mimo, że aktualnie nie jest pewne czy wyniki badania SOLO1 będą odzwierciedlać te obserwowane w badaniu Study19, eksperci kliniczni z NICE wskazują na najnowsze dane z badania Study19, gdzie po 10 latach od rozpoczęcia leczenia 10% pacjentek pozostawało wolnych od progresji choroby, co oznacza wyleczenie choroby [76].** Szansa ta była większa u pacjentek, które osiągnęły całkowitą odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, a ponieważ wystąpienie całkowitej odpowiedzi jest bardziej prawdopodobne we wcześniejszej fazie choroby, spodziewane wyniki badania SOLO1 w zakresie przeżycia całkowitego wydają się bardzo obiecujące. **W rekomendacji agencji NICE wskazano także na wyniki z innych badań klinicznych, z których wynika, że korzyści w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji mogą przekładać się na przeżycie całkowite.** Wyniki przeglądu systematycznego Sundar i wsp., z 2012 roku opartego na danych z 37 badań klinicznych dotyczących leczenia zaawansowanego pierwotnego lub nawrotowego raka jajnika wskazały, że relacja korzyści między przeżyciem wolnym od progresji a przeżyciem całkowitym wynosi 1:1 [76].

Bezpieczeństwo stosowania olaparybu

W badaniu RCT III fazy o akronimie SOLO2 [9], w którym pacjentki z niskozróżnicowanym, nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika otrzymywały olaparyb w postaci tabletek w dawce 300 mg/2xdobę w ramach leczenia podtrzymującego, do najczęściej raportowanych działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 . stopnia należały: anemia, zmęczenie oraz neutropenia, z których tylko anemia występowała istotnie częściej w wyniku podawania olaparybu w porównaniu do placebo.

Relatywnie mały odsetek chorych, które przerwały leczenie z powodu działań niepożądanych sugerował, że toksyczność związana z leczeniem u większości pacjentek była możliwa do opanowania za pomocą modyfikacji dawkowania. Co istotne, większość działań niepożądanych charakteryzowała się niewielkim lub umiarkowanym nasileniem i występowała na wczesnym etapie leczenia, a następnie ulegała samoograniczeniu [17].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w badaniu klinicznym SOLO2 w postaci tabletek powlekanych był zbliżony do tolerancji zastosowanego leczenia w badaniu II fazy o akronimie Study19, w ramach którego olaparyb podawano w formie kapsułek.

Co istotne, działania o nasileniu 3. lub wyższego stopnia, takie jak trombocytopenia, tachykardia lub wzrost aktywności enzymów wątrobowych, których częstość występowania u chorych leczonych inhibitorami PARP w innych badaniach klinicznych wynosiła powyżej 10%, w badaniu SOLO2 nie przekraczała 1% [9]. Jak podkreślono w publikacji referencyjnej badania SOLO2 [9], stosowanie olaparybu nie prowadziło do zwiększenia częstości występowania tachykardii, nadciśnienia, wzrostu aktywności aminotransferaz wątrobowych, niepokoju oraz bezsenności względem przyjmowania placebo, co wskazuje, że lek ten nie oddziałuje w istotny sposób na funkcjonowanie wątroby, układu sercowo-naczyniowego oraz funkcje psychologiczne.

Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w postaci tabletek w dawce 300 mg/2xdobę w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika, po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny oceniany w ramach badania RCT III fazy o akronimie SOLO1 [1] był spójny z wynikami obserwowanymi w badaniach dotyczących leczenia nawrotowej postaci choroby, w tym badania SOLO2. Odsetek pacjentek, które przerwały leczenie z powodu toksyczności wynosił 11,5% w badaniu SOLO1 oraz 11% w badaniu SOLO2, a działania niepożądane były najczęściej opanowywane za pomocą modyfikacji dawkowania olaparybu.

Wystąpienie ostrej białaczki szpikowej u 1% pacjentek z grupy badanej w badaniu SOLO1 pozostawało na zbliżonym poziomie jak częstość występowania zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej w badaniu SOLO2 (2%) lub innych badaniach dotyczących zastosowania inhibitorów PARP.

Wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne III fazy o akronimach SOLO1 oraz SOLO2 przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem, w dużych populacjach pacjentek, charakteryzują się wysoką wiarygodnością i niskim ryzykiem błędu systematycznego (por. Aneks, rozdz. 14.9.). Analizę skuteczności klinicznej olaparybu w obu badaniach przeprowadzono w populacji ITT, która pozwoliła zachować wyjściową równowagę znanych i nieznanymi czynników rokowniczych między grupami.

W obu badaniach klinicznych przeprowadzono również niezależną, centralną weryfikację pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w celu potwierdzenia wyników raportowanych przez badaczy w ośrodkach klinicznych.

Zarówno w badaniu SOLO1, jak i SOLO2, grupy kontrolne stanowiło podawanie placebo/obserwacja, stąd też można założyć, że w obu badaniach testowano hipotezę typu *superiority*.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



W randomizowanych badaniach klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie brały udział pacjentki z rozpoznaniem zaawansowanego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z mutacją germinálną lub/i somatyczną w genie *BRCA1* lub/i *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny; badaniu SOLO1 były to chore z nowo zdiagnozowanym nowotworem, poddane chemioterapii w ramach 1. linii leczenia, a w badaniu SOLO2 – chore, które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie leczenia.

Populacja w badaniach SOLO-1 i SOLO-2 w wysokim stopniu odpowiada populacji, której dedykowany jest wnioskowany program lekowy.

Wnioskowane wskazanie dla olaparybu, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego [174] dotyczy leczenia raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, co w praktyce oznacza raka surowiczego. Spośród różnych typów histologicznych raka jajnika jedynie raki surowicze i endometrialne mogą wykazywać niski stopień zróżnicowania. Rak surowiczy stanowi dominujący typ histologiczny niskozróżnicowanego nowotworu jajnika pochodzenia nabłonkowego, z kolei typ endometrialny cechuje się histogenezą bardzo podobną do typu surowiczego [174]. Należy również podkreślić, że mutacje w genach dla *BRCA* występują tylko w nowotworach pochodzenia nabłonkowego. Populacja pacjentek kwalifikujących do leczenia olaparybem w ramach proponowanego programu lekowego nie jest szersza niż populacja chorych poddana ocenie w badaniu SOLO1 i SOLO2 ponieważ niskozróżnicowany rak jajnika w praktyce oznacza raka surowiczego, a jednocześnie populacja w raku nawrotowym jest ograniczona tylko do pacjentek z nowotworem nabłonkowym (ze względu na obecność mutacji w *BRCA*), stąd też reprezentatywność populacji w ww. badaniach jest wysoka, a kryteria kwalifikacji do programu lekowego pozostają zgodne z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania olaparybu (tabletki) w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z niskozróżnicowanym rakiem jajnika, zarówno nowo zdiagnozowanym/ zaawansowanym/ nabłonkowym, jak i platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

Dodatkowo, populacja chorych poddana ocenie w badaniu SOLO2 jest zasadniczo zbieżna z populacją spełniającą kryteria kwalifikacji do leczenia podtrzymującego za pomocą olaparybu w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego realizowanego przez NFZ (B.80), ograniczonego do nowotworu o surowiczym typie histologicznym [174]. W badaniu SOLO2, poza dominującym typem surowiczym nabłonkowego raka jajnika (>91%), uwzględniono także niewielki odsetek (6%) chorych z histologicznie podobnym – endometrialnym typem raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania. **Jednocześnie struktura ta odzwierciedla rozpowszechnienie ww. typów histologicznych nabłonkowego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania w rzeczywistej praktyce klinicznej.**

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania można uznać, że populacja pacjentek oceniana w badaniach RCT włączonych do niniejszego opracowania odpowiada docelowej populacji

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



pacjentek, która może odnieść największe korzyści ze stosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego i zaawansowanego lub nawrotowego, platynowrażliwego w analizowanych wskazaniach, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Dawka olaparybu stosowana w badaniach SOLO1 i SOLO2 była zgodna z dawkowaniem wskazanym w Charakterystyce produktu leczniczego Lynparza® (tabletki powlekane) [28]. Zgodnie z zapisem w proponowanym programie lekowym dla olaparybu dawkowanie leku prowadzone będzie zgodnie z ChPL Lynparza®.

Biorąc pod uwagę powyższe dane, **reprezentatywność interwencji w badaniach RCT również należy ocenić wysoko, ze względu na testowanie efektywności klinicznej dla zalecanej dawki leku.**

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w badaniach klinicznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu jest wysokie, ze względu na wysoką reprezentatywność zarówno populacji chorych, jak i zastosowanej interwencji.

W odnalezionych badaniach klinicznych oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej) z zakresu skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa, takie jak m.in.: czas przeżycia wolny od progresji, czas przeżycia do kolejnej terapii, czas przeżycia do drugiej progresji, czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii, a także czas przeżycia całkowitego.

Biorąc pod uwagę, że populację docelową stanowią pacjentki, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (całkowitą lub częściową) na ostatnią chemioterapię z zastosowaniem schematów zawierających pochodne platyny, a olaparyb stosuje się w ramach terapii podtrzymującej, uzyskanie odpowiedzi na leczenie (rozumianej jako zmniejszenie wielkości guza) nie stanowi bezpośredniego celu ocenianej interwencji.

Należy podkreślić, że zarówno w badaniu SOLO1, jak i SOLO2 zastosowano rygorystyczne metody analizy czasu przeżycia wolnego od progresji; parametr PFS oceniany był na poziomie ośrodków klinicznych przez lekarzy/badaczy prowadzących i nadzorujących przebieg badania klinicznego, ale także centralnie - przez niezależny panel ekspertów.

W obu badaniach dane z zakresu OS nie były jeszcze dojrzałe; jednocześnie należy podkreślić, że czas przeżycia całkowitego może być niedoskonałym narzędziem w ocenie efektów długoterminowych strategii leczenia ze względu na zakłócenie przez zastosowanie kolejnych terapii przeciwnowotworowych i ich wpływ na przeżycie chorych, jak i zjawisko *cross-over* w badaniach klinicznych.

Co istotne, zarówno w badaniu SOLO1, jak SOLO2 oceniano wpływ zastosowanego leczenia na jakość życia warunkowaną stanem zdrowia (HRQoL) na podstawie kwestionariusza FACT-O. W związku z działaniami niepożądanymi indukowanymi przez leki przeciwnowotworowe oraz dolegliwościami wywołanymi nowotworem, jakość życia chorych podczas terapii onkologicznej ma duże znaczenie i stosowi ważny parametr oceniający efektywność stosowanej terapii.

W kontekście występowania nawrotów choroby u około 70% pacjentek z rakiem jajnika, leczenie za pomocą olaparybu w postaci tabletek powlekanych stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentek z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym, jak i nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej oraz mutacją w genie *BRCA1/2*, w zakresie:

- **zapewnienia od najwcześniejszych etapów leczenia możliwie najskuteczniejszej terapii, która zapewnia wysoki wskaźnik przeżycia po upływie 4 lat od rozpoczęcia leczenia i 2 lat od jego zakończenia, sugerujących, że w niektórych przypadkach może nastąpić trwała remisja choroby,**
- **utrzymania długotrwałej odpowiedzi na leczenie i wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji, a także opóźnienia kolejnych chemioterapii, w sytuacji, gdy całkowite wyleczenie choroby jest niemożliwe,**
- **niskiej toksyczności, która nie ulega kumulacji i dobrej tolerancji długotrwałego leczenia,**
- **komfortu stosowania i zmniejszenia obciążenia terapią (podanie doustne, zalecane dawkowanie obejmujące przyjęcie 4 tabletek na dobę, a więc 4-krotnie mniej niż w przypadku aktualnie stosowanych kapsułek twardych).**

Olaparyb będący pierwszym lekiem ukierunkowanym, związanym z genomowym biologicznym czynnikiem predykcyjnym tj. mutacją *BRCA*, stanowi przełom w leczeniu zaawansowanego raka jajnika. Lek ten dzięki zapewnieniu unikalnie długiego czasu przeżycia wolnego od progresji stanowi przełomowe leczenie odpowiadające na niezaspokojone potrzeby medyczne w populacji pacjentek z rakiem jajnika i mutacjami w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, a więc mogących odnieść największe korzyści kliniczne. Co istotne, zastosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym już po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię 1. linii opartą na pochodnych platyny umożliwi osiągnięcie bezprecedensowych korzyści klinicznych u większego odsetka chorych w porównaniu z zastosowaniem leku dopiero po co najmniej 2 wcześniejszych liniach chemioterapii, łącznie z potencjalną szansą wyleczenia. W związku z powyższymi udokumentowanymi korzyściami, leczenie olaparybem w postaci tabletek powlekanych dla pacjentek z zaawansowanym, nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej powinno być dostępne jako świadczenie gwarantowane w ramach programu lekowego, już od pierwszej linii leczenia.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

Definicja populacji chorych określona we wniosku, zarówno w odniesieniu do pacjentek z nowo zdiagnozowanym, jak i nawrotowym rakiem jajnika, jest pozornie szersza niż w badaniach klinicznych włączonych do Analizy tj. SOLO1 [1]-[8] i SOLO2 [9]-[22]. Kryterium włączenia do ww. badań było rozpoznanie raka o podtypie histologicznym surowiczym lub endometrialnym, podczas gdy populacja chorych określona we wniosku nie zawiera ograniczenia co do typu histologicznego niskozróżnicowanego raka jajnika. Jednak biorąc pod uwagę, że rak niskozróżnicowany w praktyce (>95% przypadków) oznacza podtyp surowiczy to można uznać, że populacja z badań SOLO1 i SOLO2 jest reprezentatywna dla wnioskowanego wskazania. W trakcie procesu rejestracyjnego produktu leczniczego Lynparza® w postaci tabletek agencja EMA uznała, że niskozróżnicowane raki surowicze i endometrialne mają podobną histogenezę, w związku z czym nie ograniczyła wskazania rejestracyjnego do podtypu histologicznego. Stąd też populacja chorych, które będą stosować olaparyb w praktyce klinicznej oraz populacja pacjentek uwzględniona w badaniach klinicznych jest tożsama.

Inne ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- zidentyfikowano tylko 1 badanie kliniczne wysokiej jakości, w którym oceniano efekty kliniczne olaparybu w tabletkach w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny (badanie SOLO1) [1]-[8],
- jednym z kryteriów włączenia do badania SOLO1 była wcześniejsza chemioterapia oparta na związkach platyny obejmująca co najmniej 6, a maksymalnie 9 cykli leczenia. We wskazaniu rejestracyjnym dla produktu leczniczego Lynparza® agencja EMA nie dookreśliła liczby wcześniejszych cykli chemioterapii opartej na związkach platyny. We wnioskowanym programie lekowym również tego nie określono, niemniej biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, także polskie, które w większości rekomendują 6 cykli leczenia, ograniczenie to nie wpływa na wnioskowanie,
- zidentyfikowano tylko 1 badanie kliniczne wysokiej jakości, w którym oceniano efekty kliniczne olaparybu w tabletkach w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym,

nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny (badanie SOLO2) [9]-[22],

- jednym z kryteriów włączenia do badania SOLO2 było potwierdzenie geminalnej mutacji *BRCA1/2*, podczas gdy kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego obejmują także rozpoznanie mutacji somatycznej; niewielki odsetek chorych z mutacją somatyczną w genie *BRCA* najprawdopodobniej nie ma znaczenia klinicznego i wydaje się nie mieć wpływu na wiarygodność analizy,
- w wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań o niższej wiarygodności, w tym badań obserwacyjnych odpowiadających rzeczywistej praktyce klinicznej, w których oceniano efekty kliniczne olaparybu podawanego w postaci tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym we wnioskowanych populacjach pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny; jednakże brak takich badań wynika z faktu, że lek w postaci tabletek został wprowadzony do obrotu stosunkowo niedawno,
- jedynym badaniem obserwacyjnym, w którym dokonano oceny skuteczności praktycznej olaparybu podawanego w postaci kapsułek u chorych z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika w Polsce jest polskie badanie [188] opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego otrzymane od Wnioskodawcy. W badaniu tym wykazano, że efektywność praktyczna olaparybu w formie kapsułek jest podobna do wyników olaparybu w postaci tabletek osiągniętych w badaniu SOLO2 (w badaniu obserwacyjnym dla kapsułek założono czas do przerwania leczenia jako surogat PFS – co jest uzasadnione, biorąc pod uwagę zapisy obowiązującego programu lekowego nr B.80 z olaparybem, w tym progresję choroby podstawowej w trakcie leczenia jako kryterium wyłączenia z programu lekowego),
- nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia, jakkolwiek w niniejszej Analizie uwzględniono 2 inne opracowania wtórne oparte na badaniach pierwotnych oceniających efekty kliniczne olaparybu, niezależnie od postaci (tabletki, kapsułki) w leczeniu platynowrażliwego raka jajnika, jak i leczeniu innych nowotworów w stadium zaawansowanym/ rozsiały,
- dane przedstawione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania olaparybu oparte są na publikacjach, w których uwzględniono wyniki badań dotyczących zarówno postaci kapsułek, jak i tabletek (publikacje opracowane przez EMA, FDA, dane z bazy Lareb), ale także publikacjach, w których ocenę bezpieczeństwa terapii olaparybem z tabletkach przeprowadzono w zróżnicowanej populacji chorych z różnymi typami nowotworów lub oceniano bezpieczeństwo stosowania różnych inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika,

- zidentyfikowano relatywnie mało badań klinicznych, w których stosowano olaparyb w postaci tabletek powlekanych, co wynika z faktu, że lek w tej postaci farmaceutycznej został wprowadzony do obrotu stosunkowo niedawno, a w większości badań oceniających efekty kliniczne olaparybu w leczeniu nawrotowego raka jajnika podawano lek w postaci kapsułek,
- dane dotyczące skuteczności klinicznej olaparybu stosowanego w postaci kapsułek w ramach badania Study19 w subpopulacji pacjentek z mutacją w genie *BRCA1* lub/*i* *BRCA2*, wykorzystane w zestawieniu w wynikami badania SOLO2, pochodzą z analizy retrospektywnej [24].

Ograniczenia badań RCT uwzględnionych w analizie klinicznej

Ograniczenia badania RCT o akronimie SOLO1

- w grupie kontrolnej, ze 131 zrandomizowanych pacjentek, jedna chora wcześniej wycofała się z udziału w badaniu, nie otrzymując tabletek z placebo, stąd też w analizie bezpieczeństwa uwzględniono dane od 130 chorych.

Ograniczenia badania RCT o akronimie SOLO2

- analizę czasu przeżycia wolnego od progresji przeprowadzono po wystąpieniu 187 zdarzeń (progresja choroby lub zgon) potwierdzonych przez badaczy czyli uwzględniono 5 zdarzeń mniej niż w planie statystycznym, jakkolwiek dojrzałość danych przekroczyła 50% i była wystarczająca do przeprowadzenia analizy.

Ograniczenia w innych badaniach pierwotnych i dodatkowych opracowaniach wtórnych włączonych do analizy klinicznej:

- w przeglądzie systematycznym z metaanalizą Ma i wsp., 2019 [41] uwzględniono ostatecznie 4 badania RCT dotyczące leczenia podtrzymującego za pomocą olaparybu u pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika oraz mutacjami w genie *BRCA*, z których tylko w 1 badaniu (opisanym w 2 publikacjach) oceniano efekty kliniczne olaparybu w postaci tabletek powlekanych,
- w przeglądzie systematycznym z metaanalizą Guo i wsp., 2018 [42] uwzględniono badania RCT dotyczące zastosowania olaparybu w leczeniu różnego typu nawrotowych nowotworów, w tym raka jajnika, raka piersi, raka żołądka oraz drobnokomórkowego raka płuca; w zakresie skuteczności klinicznej przeprowadzono odrębne subanalizy w zależności od rodzaju nowotworu, jednak wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa olaparybu przedstawiono łącznie dla ogólnej populacji pacjentów włączonych do metaanalizy. Dodatkowo, badania włączone do metaanalizy różniły się także w zakresie stosowanej dawki leku oraz jednoczesnym leczeniem skojarzonym, co zwiększało heterogeniczność badań. Wśród 4 badań dotyczących leczenia raka jajnika, tylko w 1 badaniu oceniano zastosowanie olaparybu w tabletkach w dawce 300 mg/2xdobę we wnioskowanym wskazaniu (badanie SOLO2 włączone do niniejszej analizy),
- w przeglądzie systematycznym z metaanalizą Liu i wsp., 2018 [40], który został włączony do dodatkowej oceny bezpieczeństwa olaparybu uwzględniono prospektywne badania kliniczne II i III

fazy oceniające występowanie toksyczności żołądkowo-jelitowej w czasie leczenia za pomocą inhibitorów PARP, a wyniki przedstawiono łącznie. Z 12 badań włączonych metaanalizy, w 7 stosowano olaparyb w monoterapii, w tym tylko w 1 badaniu oceniano zastosowanie olaparybu w tabletkach w dawce 300 mg/2xdobę we wnioskowanym wskazaniu (badanie SOLO2 włączone do niniejszej analizy); nie przeprowadzono/ nie opisano subanalizy ocenianych parametrów w zależności od rodzaju zastosowanego inhibitora PARP,

- badanie [32]-[33] włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa olaparybu było badaniem otwartym I fazy, w którym uwzględniono chorych tylko narodowości japońskiej leczonych olaparybem z różnymi typami nowotworów litych, w tym rakiem jajnika, rakiem piersi, rakiem płuca lub innymi, a wyniki przedstawiono łącznie dla całej kohorty pacjentów,
- badanie o akronimie Study24 [37]-[38] również było badaniem I fazy, którego celem było porównanie właściwości farmakokinetycznych olaparybu w postaci kapsułek oraz w postaci tabletek, a także wybór optymalnej dawki i schematu podawania leku w formie tabletek; ponieważ w ramach badania oceniano tolerancję różnych dawek i schematów leczenia olaparybem, wyniki te zostały opisane w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa,
- w abstraktach [34]-[35] uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa olaparybu nie podano informacji o postaci farmaceutycznej podawanego leku.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że ww. ograniczenia nie są przeszkodą w ich włączeniu do analizy.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

- I. Zastosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (stadium III-IV według FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na pochodnych platyny w badaniu RCT III fazy o akronimie SOLO1 wiązało się z uzyskaniem bezprecedensowych korzyści klinicznych w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o ponad 3 lata względem braku aktywnego leczenia (podawanie placebo/ obserwacja). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji nie została osiągnięta w grupie badanej, a korzyści kliniczne utrzymywały się po zakończeniu 2-letniego okresu leczenia. Co więcej, wysoki odsetek pacjentek żyjących bez progresji po 4 latach od rozpoczęcia leczenia wynoszący 53% sugeruje, że u pewnych pacjentek zastosowana terapia może prowadzić do długotrwałej remisji lub nawet potencjalnego wyleczenia choroby [1]-[8].
- II. Z powodu unikalnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji, zastosowanie olaparybu już po 1. linii chemioterapii pozwoli na zmniejszenie odsetka osób leczonych z powodu nawrotu choroby, co obok największych korzyści dla chorych, będzie także generować oszczędności.
- III. Eksperti kliniczni z agencji NICE określili efekty kliniczne leczenia olaparybem, przede wszystkim imponującą poprawę czasu wolnego od progresji jako ekstremalnie obiecujące i bezprecedensowe w leczeniu raka jajnika [76].
- IV. Mimo, że dane z zakresu przeżycia całkowitego w badaniu SOLO1 były niedojrzałe (w żadnej z grup nie osiągnięto mediany OS), można przypuszczać, że istotnie dłuższy czas do wystąpienia progresji, a tym samym późniejsze rozpoczęcie kolejnych chemioterapii oraz istotnie niższe ryzyko wystąpienia drugiej progresji w wyniku leczenia olaparybem przełożą się na zwiększenie długości życia pacjentek [1]-[8]. Co istotne, na korelację między czasem przeżycia wolnym od progresji, a czasem przeżycia całkowitego wskazują wyniki przeglądu systematycznego Sundar i wsp., z 2012, na które powołano się w rekomendacji NICE [76].
- V. Zastosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genach *BRCA1/2*, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny w badaniu RCT III fazy o akronimie SOLO2 [9]-[22] prowadziło do istotnego statystycznie i klinicznie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji o 13,6 miesięcy względem podawania placebo/ obserwacji w grupie badanej. Tym samym, korzyści kliniczne aktywnego leczenia podtrzymującego umożliwiały istotne wydłużenie czasu przeżycia do rozpoczęcia kolejnej terapii, ale także znacznie późniejsze wystąpienie drugiej progresji i konieczności zastosowania drugiej z kolejnych terapii cytotoksycznych.
- VI. Wyniki badania SOLO2 potwierdziły obserwacje z badania Study19 [23]-[27], w którym oceniano efekty kliniczne olaparybu podawanego w dawce 400 mg/2xdobę w postaci kapsułek u

pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, surowiczym rakiem jajnika. Co istotne, zastosowanie olaparybu w postaci tabletek w dawce 300 mg/2xdobę (po 2 tabletki po 150 mg) umożliwiło redukcję liczby stosowanych doustnych form leku z 16 kapsułek do 4 tabletek w ciągu doby, co przekłada się na istotne zmniejszenie obciążenia terapią, a tym samym potencjalne zwiększenie stopnia przestrzegania zasad leczenia i reżimu związanego z przyjmowaniem leków (*compliance*), ale także zwiększenie lub utrzymanie odpowiedniego komfortu życia, co stanowi ważny aspekt w kontekście leczenia nawrotowego raka jajnika pozostającego chorobą przewlekłą i nieuleczalną.

- VII.** Zestawienie wartości median czasu przeżycia wolnego od progresji choroby raportowane w badaniu SOLO1 oraz SOLO2 (wynoszące odpowiednio 36,1 miesiący i 13,6 miesiący) uwidacznia zasadność stosowania olaparybu już po 1. linii chemioterapii, co pozwoli na zmaksymalizowanie możliwych do osiągnięcia korzyści klinicznych dla pacjentek.
- VIII.** Olaparyb stosowany w formie tabletek powlekanych zarówno w badaniu SOLO1, jak i SOLO2 cechował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, bez istotnego wpływu na jakość życia pacjentek warunkowaną stanem zdrowia w czasie długotrwałego leczenia podtrzymującego. Co więcej, długotrwałe leczenie podtrzymujące u chorych w badaniu SOLO2, które były wcześniej intensywnie leczone (≥ 2 linie chemioterapii) nie stanowiło dodatkowego obciążenia wpływającego na jakość życia. W wydłużonym czasie przeżycia bez progresji choroby i dzięki opóźnieniu wystąpienia objawów związanych z rozpoczęciem kolejnej chemioterapii, monoterapia olaparybem pozwalała na utrzymanie dobrej jakości życia.
- IX.** Dane z publikacji uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania olaparybu, potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa leku, który wiąże się z wystąpieniem przewidywalnych działań niepożądanych, najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilonych i nie ulegających kumulacji, a zazwyczaj możliwych do opanowania za pomocą odpowiednich interwencji wspomagających lub modyfikacji dawkowania.
- X. Podsumowując, leczenie podtrzymujące olaparybem w dawce 300 mg/2xdobę w formie tabletek powlekanych u pacjentek z niskozróżnicowanym, nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (stadium III-IV według FIGO) rakiem jajnika, jak i u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika i mutacją w genie *BRCA*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny zapewnia unikalne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby, znaczące odsunięcie w czasie konieczności podjęcia kolejnego leczenia oraz niższe ryzyko wystąpienia drugiej progresji lub zgonu, umożliwiając jednocześnie utrzymanie dobrej jakości życia chorych. Istotne korzyści kliniczne w wyniku terapii olaparybem w obu analizowanych populacjach pacjentek, a w szczególności przełomowe efekty zastosowania olaparybu już po 1. linii chemioterapii, stwarzające szansę osiągnięcia długotrwałej remisji choroby/ potencjalnego wyleczenia, znacznie przewyższają ryzyko wystąpienia**

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



jakichkolwiek działań niepożądanych i wydają się stanowić punkt zwrotny w leczeniu tego nowotworu.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Badania RCT

Badanie SOLO1

- [1] Moore K, Colombo N, Scambia G, i wsp. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-2505.
- [2] Moore KN, Colombo N, Scambia G i wsp. Maintenance olaparib following platinum-based chemotherapy in newly diagnosed patients (pts) with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA1/2 mutation (BRCAm): Phase III SOLO1 trial. *Annals of Oncology* 2018; 29: Supplement 8. <https://www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/SOLO-FIGO-olaparib-ovarian-cancer-brca-Moore> (wrzesień 2019).
- [3] Wu L, Zhu J, Yin R, i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients (pts) with a BRCA1 and/or BRCA2 mutation (BRCAm) and newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC): SOLO1 China cohort. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37 Supplement 15. (suppl; abstr 5554).
- [4] Mathews CA, Moore KN, Colombo N, i wsp. Maintenance olaparib after platinum-based chemotherapy in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): Efficacy by surgical and tumor status in the Phase III SOLO1 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37; Supplement 15. (suppl; abstr 5541).
- [5] Friedlander M, Moore KN, Colombo N, i wsp. Efficacy of maintenance olaparib for newly diagnosed, advanced ovarian cancer patients (pts) by BRCA1 or BRCA2 mutation in the phase III SOLO1 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: Supplement 15. (suppl; abstr 5551).
- [6] Colombo N, Moore KN, Scambia G, i wsp. Adverse events (AEs) with maintenance olaparib in newly diagnosed patients (pts) with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): Phase III SOLO1 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: Supplement 15. (suppl; abstr 5539).
- [7] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844986> (wrzesień 2019).
- [8] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001551-13/GB> (wrzesień 2019).

Badanie SOLO2

- [9] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, i wsp. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-1284.
- [10] Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E, i wsp. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology* 2018; 19:8 (1126-1134).
- [11] Liu J, Yin R, Wu L, i wsp. Olaparib maintenance monotherapy improves progression-free survival (PFS) in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC): Solo2 study-China cohort. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2018; 28 Supplement 2 (49-50).
- [12] Penson R, Kaminsky-Forrett M-C, Ledermann J, i wsp. Efficacy of olaparib maintenance therapy in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC) by lines of prior chemotherapy: Phase III SOLO2 trial (ENGOT Ov-21). *Annals of Oncology* 2017; 28 Supplement 5 (v331-).
- [13] Oza AM, Combe P, Ledermann J, i wsp. Evaluation of tumour responses and olaparib efficacy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC) patients (pts) with or without measurable disease in the SOLO2 trial (ENGOT Ov-21). *Annals of Oncology* 2017; 28 Supplement 5 (v344-).
- [14] Friedlander M, Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, i wsp. Treatment with maintenance olaparib significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: results of SOLO2 study. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2017; 13 Supplement 2 (51-).
- [15] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Penson RT, i wsp. Treatment with olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: Results from the phase III SOLO2 study. *Gynecologic Oncology* 2017; 145 Supplement 1 (219-220).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



- [16] Hanker LC, Heitz F, Park-Simon TW, i wsp. Tolerability of olaparib tablets as maintenance therapy in patients with BRCA-mutated (BRCAm) platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC): Phase III SOLO2/AGO-OVAR2.23 trial, AGO Study Group & GINECO. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2018; 78(10):93.
- [17] Ledermann JA, Lortholary A, Penson RT, i wsp. Adverse events (AEs) with maintenance olaparib tablets in patients (pts) with BRCA-mutated (BRCAm) platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC): Phase III SOLO2 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35:15 Supplement 1. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5518 (luty 2019).
- [18] Hasenburg A, Harter P, Park-Simon T-W, i wsp. Health-related quality of life (HRQOL) and patient-centered outcomes with maintenance olaparib compared with placebo following chemotherapy in patients with germline BRCAmutated platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: SOLO2 Phase III. *Oncology Research and Treatment* 2018; 41 Supplement 1 (88-89).
- [19] Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E, i wsp. Health-related quality of life (HRQOL) and patient-centred outcomes with olaparib maintenance post-chemotherapy in patients with germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *International Journal of Gynecological Cancer* 2017; 27 Supplement 4 (1941-).
- [20] Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E i wsp. Health-related quality of life (HRQOL) and patient-centered outcomes with maintenance olaparib compared with placebo following chemotherapy in patients with germline (g) BRCA-mutated (m) platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC): SOLO2 phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:15 Supplement 1. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5507 (luty 2019).
- [21] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01874353> (wrzesień 2019).
- [22] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001211-75/GB> (wrzesień 2019).
- Study19
- [23] Ledermann J, Harter P, Gourley C, i wsp. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012 Apr 12;366(15):1382-92.
- [24] Ledermann J, Harter P, Gourley C, i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jul;15(8):852-61.
- [25] Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, i wsp. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *British Journal of Cancer* 2018; 119(9): 1075-1085.
- [26] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00753545> (wrzesień 2019).
- [27] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003439-18/GB> (wrzesień 2019).

C. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [28] Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza®. 2019.
- [29] Streszczenie EPAR. Lynparza® (olaparyb). Data ostatniej aktualizacji: 08.2019 r.

FDA

- [30] LYNPARZA® (olaparib) tablets, for oral use. Revised: 12/2018.

LAREB

- [31] <https://www.lareb.nl/en/databank/Result?formGroup=&atc=L01XX46&drug=LYNPARZA+%28OLAPARIB%29> (wrzesień 2019).

Inne opracowania

- [32] Yonemori K, Tamura K, Kodaira M, i wsp. Safety and tolerability of the olaparib tablet formulation in Japanese patients with advanced solid tumours. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016 Sep;78(3):525-31.
- [33] Takahashi Y, Fujikawa K, Sagawa T i wsp. Safety and tolerability of the olaparib tablet formulation in Japanese patients (pts) with advanced solid tumors (ASTs). *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33:15 SUPPL.

1. <https://meetinglibrary.asco.org/record/109141/abstract> (wrzesień 2019).
- [34] Shammo JM, Usha L, Richardson KJ i wsp. Olaparib-induced severe folate deficiency in women with relapsed ovarian cancer: First report and case series. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36:15 Supplement 1. http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e17540 (wrzesień 2019).
- [35] Shammo JM, Usha L, Richardson K i wsp. First report of severe folate deficiency in women treated with olaparib for relapsed ovarian cancer. *Blood* 2017; 130 Supplement 1. http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/4748?sso-checked=true (wrzesień 2019).
- [36] Banerjee S, Ledermann J, Matulonis U, i wsp. Management of nausea and vomiting during treatment with the capsule (CAP) and tablet (TAB) formulations of the PARP inhibitor olaparib. *European Journal of Cancer* 2015; 51 SUPPL. 3 (S550-).
- [37] Mateo J, Moreno V, Gupta A, i wsp. An Adaptive Study to Determine the Optimal Dose of the Tablet Formulation of the PARP Inhibitor Olaparib. *Target Oncol.* 2016 Jun;11(3):401-15.
- [38] Mateo J, Friedlander M, Sessa C, i wsp. Administration of continuous/intermittent olaparib in ovarian cancer patients with a germline BRCA1/2 mutation to determine an optimal dosing schedule for the tablet formulation. *Eur J Cancer* 2013; 49(2 suppl): abstr 801 (S161).
- [39] Molife LR, Mateo J, McGoldrick T, i wsp. Safety and efficacy results from two randomized expansions of a phase I study of a tablet formulation of the PARP inhibitor, olaparib, in ovarian and breast cancer patients with BRCA1/2 mutations. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30 (15 SUPPL. 1). http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.3048 (wrzesień 2019).
- [40] Liu Y, Meng J, Wang G. Risk of selected gastrointestinal toxicities associated with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis of published trials. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Sep 17;12:3013-3019.

E. Opracowania (badania) wtórne

- [41] Ma J, Deng H, Li J, i wsp. Efficacy and safety of olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive ovarian cancer patients with BRCA mutations: A meta-analysis on randomized controlled trials. *Cancer Manag Res.* 2019 Apr 16;11:3061-3078.
- [42] Guo XX, Wu HL, Shi HY, i wsp. The efficacy and safety of olaparib in the treatment of cancers: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Management and Research* 2018; 10: 2553-2562.

F. Badania nieopublikowane

- [43] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03063710> (wrzesień 2019).
- [44] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03534453> (wrzesień 2019).
- [45] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02983799> (wrzesień 2019).
- [46] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505307> (wrzesień 2019).
- [47] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03079687> (wrzesień 2019).
- [48] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477644> (wrzesień 2019).
- [49] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02489058> (wrzesień 2019).
- [50] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002808-28/ES> (wrzesień 2019).
- [51] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02503436> (wrzesień 2019).
- [52] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04091204> (wrzesień 2019).

G. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [53] Zhou JX, Feng LJ, Zhang X. Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther.* 2017 Oct 13;11:3009-3017.
- [54] Hoda A, El-Din Shaimaa E, Ebtehal S, i wsp. Risk of selected gastrointestinal and hepatic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology* 2017; 28 Supplement 3 (iii63-iii64).
- [55] Bao Z, Cao C, Geng X, i wsp. Effectiveness and safety of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2016 Feb 16;7(7):7629-39.
- [56] Wiggins AJ, Cass GK, Bryant A, i wsp. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 May 20;(5):CD007929.

- [57] Menges B, Deitelzweig C, Lin J, i wsp. Systematic review of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors for treatment of ovarian cancer. *Value in Health* 2018; 21 Supplement 1 (S18-).
- [58] Miller RE, Ledermann JA. The status of poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in ovarian cancer, part 1: olaparib. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2016 Aug;14(8):619-27.
- [59] Nirsimloo R, Gourley C. The safety and efficacy of olaparib therapy in patients with relapsed ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016 Jun;16(6):597-603.
- [60] McLachlan J, Banerjee S. Olaparib for the treatment of epithelial ovarian cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(7):995-1003.
- [61] Burki T. Maintenance olaparib in advanced ovarian cancer. *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):e671.
- [62] Frampton JE. Olaparib: a review of its use as maintenance therapy in patients with ovarian cancer. *BioDrugs*. 2015 Apr;29(2):143-50.
- [63] Deeks ED. Olaparib: first global approval. *Drugs*. 2015; Feb;75(2):231-40.
- [64] Bochum S, Berger S, Martens UM. Olaparib. *Recent Results Cancer Res*. 2018;211:217-233.
- [65] Munroe M, Kolesar J. Olaparib for the treatment of BRCA-mutated advanced ovarian cancer. *Am J Health Syst Pharm*. 2016 Jul 15;73(14):1037-41.
- [66] Bornstein E, Jimeno A. Olaparib for the treatment of ovarian cancer. *Drugs Today (Barc)*. 2016 Jan;52(1):17-28.
- [67] [No authors listed]. Olaparib (Lynparza) for advanced ovarian cancer. *Med Lett Drugs Ther*. 2016 Feb 29;58(1489):e32-3.
- [68] Lorusso D, Tripodi E, Maltese G, i wsp. Spotlight on olaparib in the treatment of BRCA-mutated ovarian cancer: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018 May 29;12:1501-1509.
- [69] Moore KN, Di Silvestro P, Lowe ES, i wsp. SOLO1 and SOLO2: Randomized phase III trials of olaparib in patients (pts) with ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (BRCAm). *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32:15 SUPPL. 1
- [70] Stewart J, George A, Banerjee S. Olaparib for the treatment of relapsed ovarian cancer with a BRCA1/2 mutation. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2018; 18:10 (947-958).
- [71] Moore KN, Birrer MJ. Administration of the Tablet Formulation of Olaparib in Patients with Ovarian Cancer: Practical Guidance and Expectations. *Oncologist* 2018; 23:6 (697-703).
- [72] Kim G, Ison G, McKee AE, i wsp. FDA Approval Summary: Olaparib Monotherapy in Patients with Deleterious Germline BRCA-Mutated Advanced Ovarian Cancer Treated with Three or More Lines of Chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2015 Oct 1;21(19):4257-61.
- [73] Tappenden P, Harnan S, Ren S, i wsp. Olaparib for Maintenance Treatment of BRCA 1 or 2 Mutated, Relapsed, Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube and Peritoneal Cancer in People Whose Relapsed Disease has Responded to Platinum-Based Chemotherapy: an Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2017; 35(1), 97-109.
- [74] Liu AY, Cohen JG, Walsh CS, i wsp. A cost-effectiveness analysis of three PARP inhibitors for maintenance therapy in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecologic oncology. Conference: 2016 annual meeting of the western association of gynecologic oncologists, WAGO 2016. United states, 2017, 147(1), 196.*
- [75] NICE. Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to second-line or subsequent platinum-based chemotherapy. *Technology appraisal guidance [TA381]* Published date: 27 January 2016.
- [76] NICE. Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation-positive advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy. *Technology appraisal guidance [TA598]* Published date: 28 August 2019.
- [77] NIHR. Olaparib (Lynparza) tablets for recurrent platinum-sensitive BRCA-mutated ovarian cancer – maintenance therapy. *NIHRIO (HSRIC) ID: 13749*. June 2017.
- [78] Cadoo KA, Aghajanian C, Fraser C, i wsp. A phase 2 study to assess olaparib by homologous recombination deficiency status in patients with platinum-sensitive, relapsed, ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35:15 Supplement 1

- [79] Zhou D, Li J, Bui K, i wsp. Bridging Olaparib Capsule and Tablet Formulations Using Population Pharmacokinetic Meta-analysis in Oncology Patients. [Article in Press] *Clinical Pharmacokinetics* 2018.
- [80] Xu H, Zhou D, Bui K, i wsp. Mega population pharmacokinetic analysis of olaparib capsule and tablet formulations in patients with cancer. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2018; 103 Supplement 1 (S54-).
- [81] Matulonis UA, Harter P, Gourley C, i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: Overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. *Cancer*. 2016 Jun 15;122(12):1844-52.
- [82] Matulonis UA, Harter P, Gourley C, i wsp. 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. *Gynecologic Oncology*, 2015, 137 SUPPL. 1 (8-).
- [83] Lheureux S, Lai Z, Dougherty BA, i wsp. Long-Term Responders on Olaparib Maintenance in High-Grade Serous Ovarian Cancer: Clinical and Molecular Characterization. *Clin Cancer Res*. 2017 Aug 1;23(15):4086-4094.
- [84] Ledermann JA, Harter P, Gourley C, i wsp. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2016 Nov 22;115(11):1313-1320.
- [85] Ledermann JA, Harter P, Gourley C, i wsp. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Nov;17(11):1579-1589.
- [86] Friedlander M, Gourley C, Matulonis U, i wsp. Clinically significant long-term maintenance treatment with olaparib in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *International Journal of Gynecological Cancer* 2017; 27 Supplement 4 (13-).
- [87] Gourley C, Friedlander M, Matulonis UA, i wsp. Clinically significant long-term maintenance treatment with olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35:15 Supplement 1.
- [88] Ledermann JA, Harter P, Gourley C, i wsp. Phase II randomized placebo-controlled study of olaparib (AZD2281) in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *Journal of clinical oncology*, 2011, 29(15 SUPPL. 1).
- [89] Ledermann JA, Harter P, Gourley C, i wsp. Phase 2 randomized placebo-controlled study of olaparib (AZD2281) in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *International journal of gynecological cancer*, 2011, 21(12 SUPPL. 3), S13.
- [90] Ledermann JA, Harter P, Gourley C, i wsp. Overall survival (OS) in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC) receiving olaparib maintenance monotherapy: An interim analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34 Supplement 15.
- [91] Matulonis U, Friedlander M, Du Bois A, i wsp. Frequency, severity and timing of common adverse events (AEs) with maintenance olaparib in patients (pts) with platinum sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *Journal of clinical oncology*, 2015, 33(15 SUPPL. 1).
- [92] Matulonis UA, Harter P, Gourley C i wsp. 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). *Gynecologic Oncology* 2014; 133 SUPPL. 1 (54-55).
- [93] Ledermann JA, Harter P, Gourley C i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (SOC) and a BRCA mutation (BRCAm). *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31:15 SUPPL. 1 <https://meetinglibrary.asco.org/record/82492/abstract> (luty 2019).
- [94] Lowe ES, Jayawardene D, Penson RT. SOLO3: A randomized phase III trial of olaparib versus chemotherapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer patients with a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm). *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34 Supplement 15.
- [95] Kanjanapan Y, Lheureux S, May T, i wsp. Phase II open-label randomized multi-centre study of neoadjuvant olaparib in patients (pts) with platinum sensitive (PS) relapsed high grade serous ovarian cancer (OC): The NEO trial. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35:15 Supplement 1.

- [96] Hori K, Yagi T, Tomohiko T, i wsp. Desensitization therapy followed by olaparib for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer who had platinum hypersensitivity: A case report. *International Journal of Gynecological Cancer* 2018; 28 Supplement 2 (704-).
- [97] Sakamoto I, Hirotsu Y, Nakagomi H, i wsp. Durable response by olaparib for a Japanese patient with primary peritoneal cancer with multiple brain metastases: A case report. [Article in Press] *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2018.
- [98] Sackeyfio A, Santi I, Friedlander M. Exploring the impact of radiographic progressive disease and first subsequent therapy on health state utility values in germline-BRCA-mutated (GBRCAM) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC) patients on olaparib tablets as maintenance monotherapy. *Value in Health* 2018; 21 Supplement 3 (S73-).
- [99] Eriksson I, Wettermark B, Bergfeldt K. Real-World Use and Outcomes of Olaparib: a Population-Based Cohort Study. *Target Oncol.* 2018; 13(6): 725–733.
- [100] Sehouli J, Hilpert F, Welslau M, i wps. Olaparib in German routine clinical practice: Updated interim results of the non-interventional study c-patrol. *Gynecologic Oncology* 2018; 149, Supplement 1, Page 120. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02503436>).
- [101] Marme F, Hilpert F, Welslau M, i wsp. Olaparib in German routine clinical practice: Updated interim results of the noninterventional study C-PATROL. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36:15 Supplement 1.
- [102] Sehouli J, Hilpert F, Welslau M, i wsp. Olaparib routine clinical practice in Germany - Interim results of the non-interventional C-PATROL study reflecting routine BRCA mutational testing. *Oncology Research and Treatment* 2018; 41 Supplement 1 (87-).
- [103] Mendaña AL, Giornelli G, Chacon M, i wsp. Olaparib as maintenance therapy after platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PS-ROC). Latin American experience. *International Journal of Gynecological Cancer* 2016; 26 Supplement 3 (771).
- [104] Artamonova E, Kovalenko E, Snegovoy A, Kononenko I. Olaparib in the maintenance treatment of platinum-sensitive relapse of BRCA mutant ovarian cancer in routine clinical practice. first results of observational study in Russian patients. *International Journal of Gynecological Cancer* 2018; 28 Supplement 2 (628-629).
- [105] Grabowski JP, Sehouli J, Glajzer J, i wsp. Olaparib Desensitization in a Patient with Recurrent Peritoneal Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2176-2177.
- [106] Kumagai K, Sakai M. Identification of the population of patients with high-grade serous ovarian carcinoma who benefit from olaparib in a medium-sized hospital. *International Journal of Gynecological Cancer* 2018; 28 Supplement 2 (743-).
- [107] Pujade-Lauraine E, Colombo N, Glasspool R, i wsp. Oreo phase IIIB trial: olaparib maintenance retreatment in platinum-sensitive, relapsed epithelial ovarian cancer patients previously treated with a parp inhibitor (PARPI). *International journal of gynecological cancer.* *International Journal of Gynecological Cancer* 2017; 27 Supplement 4 (1634-1635).
- [108] Pujade-Lauraine E, Colombo N, Glasspool R, i wsp. OReO/ENGOT Ov-38: a phase IIIb trial of olaparib maintenance retreatment in patients with epithelial ovarian cancer. *Annals of Oncology* 2017; 28 Supplement 5 (v351-v352).
- [109] Gockley AA, Kolin DL, Awtrey CS, i wsp. Durable response in a woman with recurrent low-grade endometrioid endometrial cancer and a germline BRCA2 mutation treated with a PARP inhibitor. *Gynecol Oncol.* 2018 Aug;150(2):219-226.
- [110] Matulonis UA, Wulf GM, Barry WT, i wsp. Phase I dose escalation study of the PI3kinase pathway inhibitor BKM120 and the oral poly (ADP ribose) polymerase (PARP) inhibitor olaparib for the treatment of high-grade serous ovarian and breast cancer. *Ann Oncol.* 2017 Mar 1;28(3):512-518.
- [111] Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R, i wsp. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. *Gynecol Oncol.* 2016 Feb;140(2):199-203.
- [112] Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, i wsp. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 20;33(3):244-50.
- [113] Fong PC, Boss DS, Yap TA, i wsp. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med.* 2009 Jul 9;361(2):123-34.
- [114] Fong PC, Yap TA, Boss DS i wsp. 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):2512-2519.
- [115] Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, i wsp. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):87-97.
- [116] Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, i wsp. Olaparib plus chemotherapy, followed by maintenance monotherapy, in women with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer (PSR SOC): *BRCA1/2* mutation (BRCAm) and interim overall survival analyses. *European journal of cancer*, 2013; 49 Suppl 2, S712-S3.
- [117] Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, i wsp. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: A randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2015; 16:1 (87-97).
- [118] van der Noll R, Marchetti S, Steeghs N, i wsp. 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 Jul 28;113(3):396-402.
- [119] Liu JF, Barry WT, Birrer M, i wsp. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1207-14.
- [120] Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, i wsp. 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 Jul 24;376(9737):245-51.
- [121] Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, i wsp. 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.
- [122] Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, i wsp. 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.
- [123] Lee JM, Peer CJ, Yu M, i wsp. Sequence-Specific Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Phase I/Ib Study of Olaparib Tablets and Carboplatin in Women's Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017 Mar 15;23(6):1397-1406.
- [124] Ray-Coquard IL, Harter P, Martin AG, i wsp. PAOLA-1: An ENGOT/GCIG phase III trial of olaparib versus placebo combined with bevacizumab as maintenance treatment in patients with advanced ovarian cancer following first-line platinum-based chemotherapy plus bevacizumab. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35:15 Supplement 1.
- [125] Ray-Coquard I, Selle F, Harter P, i wsp. PAOLA-1: An ENGOT/GCIG phase III trial of olaparib versus placebo combined with bevacizumab as maintenance treatment in patients with advanced ovarian cancer following first-line platinum-based chemotherapy plus bevacizumab. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34 Supplement 15.
- [126] Grabowski JP, Glajzer J, Richter R i wsp. Evaluation of olaparib serum concentrations in patient with terminal renal insufficiency and dialysis treated for platin-sensitive recurrent *BRCA* positive high grade serous ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* 2017; 27 Supplement 4 (1513-).
- [127] Matulonis UA, Penson RT, Domchek SM, i wsp. Olaparib monotherapy in patients with advanced relapsed ovarian cancer and a germline *BRCA1/2* mutation: a multistudy analysis of response rates and safety. *Ann Oncol*. 2016 Jun;27(6):1013-9.
- [128] Matulonis U, Spencer S, Robertson J, i wsp. Safety and tolerability data support long-term administration of olaparib monotherapy. *International Journal of Gynecological Cancer* 2015; 25:9 SUPPL. 1 (490-491).
- [129] Matulonis U.A., Penson RT, Domchek S.M i ws p. Olaparib monotherapy in patients with advanced relapsed ovarian cancer and a germline *BRCA1/2* mutation: A multi-study sub-analysis. *Gynecologic Oncology* 2015; 137 SUPPL. 1 (8-9).
- [130] Thiery-Vuillemin A, McMurtry E, Galer-Frost PA i wsp. Early-onset anaemia does not affect clinical activity of olaparib in advanced ovarian cancer patients: Pooled analysis of nine studies. *European Journal of Cancer* 2015; 51 SUPPL. 3 (S547-S548).
- [131] Dockery LE, Tew WP, Ding K, Moore KN. Tolerance and toxicity of the PARP inhibitor olaparib in older women with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017 Dec;147(3):509-513.
- [132] Dockery L, Tew W, Moore K, i wsp. Tolerance and toxicity of the PARP inhibitor olaparib in older women with ovarian cancer. *Gynecologic oncology. Conference: 2016 annual meeting of the western association of gynecologic oncologists, WAGO 2016. United states, 2017, 147(1): 197-198.*

- [133] Tufoni M, Serena Ricci C, Zaccherini G. A Case of Immune-Mediated Liver Injury Induced by Olaparib. *Hepatology* 2018 68:5 (2039-2041).
- [134] Bangham M, Goldstein R, Walton H i wsp. Olaparib treatment for BRCA-mutant ovarian cancer with leptomeningeal disease. *Gynecologic Oncology Reports* 2016; 18 (22-24).
- [135] Hirst C, Parry D., Alsop K i wsp. Survival in patients with BRCA mutation-positive platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32:15 SUPPL. 1. <https://meetinglibrary.asco.org/record/93009/abstract> (luty 2019).
- [136] Lheureux S, Bowering V, Karakasis K, Oza AM. Safety evaluation of olaparib for treating ovarian cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 Aug;14(8):1305-16.
- [137] Walsh C. Targeted therapy for ovarian cancer: the rapidly evolving landscape of PARP inhibitor use. *Minerva Ginecol.* 2018 Apr;70(2):150-170.
- [138] Cerrato A, Morra F, Celetti A. Use of poly ADP-ribose polymerase [PARP] inhibitors in cancer cells bearing DDR defects: the rationale for their inclusion in the clinic. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016 Nov 24;35(1):179.
- [139] Moore KN, Monk BJ. Patient Counseling and Management of Symptoms During Olaparib Therapy for Recurrent Ovarian Cancer. *Oncologist.* 2016 Aug;21(8):954-963.
- [140] Crafton SM, Bixel K, Hays JL. PARP inhibition and gynecologic malignancies: A review of current literature and on-going trials. *Gynecol Oncol.* 2016 Sep;142(3):588-96.
- [141] Buege M, Mahajan PB. Clinical Trials of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors for Cancer Therapy: A Review. *Rev Recent Clin Trials.* 2015;10(4):326-339.
- [142] Martinek I, Haldar K, Gaitskell K i wsp. DNA-repair pathway inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6):CD007929.
- [143] Lheureux S, Ledermann JA, Kaye SB i wsp. Characterization of ovarian cancer long-term responders on olaparib. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32:15 SUPPL. 1.
- [144] Hodgson DR, Dearden SP, Brown JS i wsp. Analysis of tumor samples from SOLO2: Concordance of BRCA mutation (BRCAm) detection in tumor vs. blood and frequency of BRCA-specific loss of heterozygosity (LOH) and loss of function somatic mutations. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36:15 Supplement 1.
- [145] Li J, Xu H, Learoyd M i wsp. Population pharmacokinetic (PopPK) and exposure response (ER) analyses for olaparib tablet formulation in a phase iii study (SOLO2) in patients with ovarian cancer. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 2017; 44:1 Supplement 1 (S133-).
- [146] Shaw HM, Hall M. Emerging treatment options for recurrent ovarian cancer: The potential role of olaparib. *OncoTargets and Therapy* 2013; 6 (1197-1206).
- [147] Washington C, Gunderson CC., Moore KN. Update in the use and evaluation of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in epithelial ovarian cancer: current and pending clinical research. [In Process] *Current opinion in obstetrics & gynecology* 2019; 31:1 (4-11).
- [148] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03402841> (wrzesień 2019).
- [149] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002767-17/SI> (wrzesień 2019).
- [150] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02392676> (wrzesień 2019).
- [151] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01661868> (wrzesień 2019).
- [152] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003007-19/DK> (wrzesień 2019).
- [153] Mesquita KA, Alabdullah M, Griffin M, i wsp. ERCC1-XPF deficiency is a predictor of olaparib induced synthetic lethality and platinum sensitivity in epithelial ovarian cancers. *Gynecol Oncol.* 2019 May;153(2):416-424.
- [154] Cao Y, Chen H, Huang Y, Hu H. Real-world clinical outcomes of olaparib therapy in Chinese patients with advanced serous ovarian cancer treated in Macau. [Article in Press] *Cancer Reports* 2019; Article Number e1180.
- [155] Wolford JE, Tewari KS, Liang S-Y, i wsp. SOLO1 versus SOLO2: Cost-effectiveness of olaparib as maintenance therapy for newly diagnosed and platinum-sensitive recurrent ovarian carcinoma among women with germline BRCA mutations (gBRCAmut). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: Supplement 15.
- [156] Moore K, Colombo N, Scambia G, i wsp. Maintenance Olaparib in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer.

- Obstetrical and Gynecological Survey 2019; 74:2 (86-87).
- [157] John CS, Amersi FF, Abigail Fong A, i wsp. Rethinking breast cancer surveillance in women with BRCA-associated ovarian cancer in the post-solo trial era. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 5565).
- [158] Gallardo-Rincon D, Alamilla G, Montes-Servin E, i wsp. Half-dose olaparib reduction: Safe and efficient dose in multi-treated Mexican ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr e17101).
- [159] Sultan A, Swarup S, Zaw M, i wsp. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials to evaluate the risk of hematological toxicities in patients with cancer treated with poly adenosine diphosphate ribose polymerase (PARP) inhibitors. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl 34; abstr 217).
- [160] Zaw M, Sultan A, Swarup S, i wsp. Risk of gastrointestinal and hepatic toxicities in patients with cancer treated with poly adenosine diphosphate ribose polymerase inhibitors: A meta-analysis of seven phase III trials. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl 34; abstr 219).
- [161] Thein KZ, Ball S, Sultan A, i wsp. Risk of secondary hematologic malignancies and tolerability in patients with ovarian cancer treated with PARP inhibitors: A systematic review and meta-analysis of four phase III randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: Supplement 15. (suppl; abstr e23056).
- [162] Htut TW, Tun A, Sultan A, i wsp. Poly adenosine diphosphate ribose polymerase inhibitors maintenance in patients with ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: Supplement 15. (suppl; abstr e17081).
- [163] Gadducci A, Guarneri V, Peccatori FA, i wsp. Current strategies for the targeted treatment of high-grade serous epithelial ovarian cancer and relevance of BRCA mutational status. *J Ovarian Res.* 2019 Jan 28;12(1):9.
- [164] Heo YA, Dhillon S. Olaparib Tablet: A Review in Ovarian Cancer Maintenance Therapy. *Target Oncol.* 2018 Dec;13(6):801-808.
- [165] Franzese E, Centonze S, Diana A, i wsp. PARP inhibitors in ovarian cancer. *Cancer Treat Rev.* 2019 Feb;73:1-9.
- [166] Ledermann JA, Pujade-Lauraine E. Olaparib as maintenance treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2019; 11: 1758835919849753.
- [167] Miller RE, Crusz SM, Ledermann JA. Olaparib maintenance for first-line treatment of ovarian cancer: will SOLO1 reset the standard of care? *Future Oncol.* 2019 Jun;15(16):1845-1853.
- [168] [No authors listed]. Olaparib Desensitization in a Patient with Recurrent Peritoneal Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Apr 4;380(14):1386.
- [169] Mittica G, Ghisoni E, Giannone G, i wsp. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2018;13(4):392-410.

H. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [170] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; www.aotm.gov.pl (wrzesień 2019).
- [171] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org (wrzesień 2019).
- [172] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [173] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [174] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o., Sp. Komandytowa.
- [175] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Med Prakt.* 2008.
- [176] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
- [177] Nojszewska E. [red]. Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. Instytut Innowacyjna Gospodarka 2016.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



- [178] Zielona księga. Rak jajnika: zapobieganie, rozpoznawanie, leczenia. Red. Kozierekiewicz A, Topór-Mądry R. Polskie Towarzystwo Onkologiczne.
- [179] Kruczała MA, Grela-Wojewoda A, Cedrych I. Inhibitory PARP w terapii raka jajnika. *Ginekol Pol.* 2016; 87: 131-134.
- [180] PharmaGenesis Oxford Central. A systematic literature review of the clinical, economic, health-state utility value and cost-of-illness evidence in ovarian cancer. 28 February 2019.
- [181] Mayor S. Use of PARP inhibitors in ovarian cancer. *Cancer World*, 2017; 79: 33-39. <https://www.mp.pl/onkologia/artykuly/specjalne/175457,zastosowanie-inhibitorow-parp-w-leczeniu-chorych-na-raka-jajnika.html> (wrzesień 2019).
- [182] Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A, i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15 (1): 5-23.
- [183] National Comprehensive Cancer Network. Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 1.2019. March 8, 2019.
- [184] Christ TN. Olaparib: A tale of two dosage forms. *Seminars in Oncology* 2019; 46: 100–101.
- [185] Colombo N, Sessa C, du Bois A, i wsp. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol.* 2019 May 1;30(5):672-705.
- [186] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, i wsp. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26): 2473-2483.
- [187] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, i wsp. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2484-2496.
- [188] Blecharz P, Mądry R. The real-world effect of olaparib in *BRCA*-dependent platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients in Poland. ESGO's 21st European Congress on Gynaecological Oncology. Athens, November 2-5, 2019.
- [189] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (wrzesień 2019).
- [190] NCI, National Cancer Institute, https://www.cancer.gov/types/ovarian/hp/ovarian-epithelial-treatment-pdq#section/_677 (wrzesień 2019).
- [191] http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/002/REK/RP_16_2016_Lynparza.pdf.

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo) dotyczących stosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.	37
Tabela 2. Opis metodyki badania o akronimie SOLO1.	43
Tabela 3. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie badaczy (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [1], [2].	45
Tabela 3. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; analizy wrażliwości dla czasu przeżycia wolny od progresji choroby; populacja ITT [1].	47
Tabela 5. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; wystąpienie progresji choroby lub zgonu w zależności od wyjściowych (baseline) cech demograficznych i klinicznych; n/N (%) [1].	48
Tabela 6. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [1], [2].	48
Tabela 7. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [1].	49
Tabela 8. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii lub zgonu po wystąpieniu progresji (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [1].	50
Tabela 9. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia całkowitego (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [1].	51
Tabela 10. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby w subpopulacji pacjentek pochodzenia chińskiego (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja FAS [3].	52
Tabela 11. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby w zależności od czasu operacji cytoredukcyjnej, obecności choroby resztkowej oraz odpowiedzi na wcześniejszą chemioterapię (mediana, 95% CI [miesiące]) [4].	53
Tabela 12. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby w zależności od rodzaju zmutowanego genu <i>BRCA</i> (mediana, 95% CI [miesiące]) [5].	54
Tabela 13. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, które wystąpiły u ≥15% pacjentów w którejkolwiek z grup* (n, %) [1].	55
Tabela 14. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia (n, %) [1].	56
Tabela 15. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; ciężkie zdarzenia niepożądane (n, %) [1].	57
Tabela 16. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane będące przyczyną trwałego wycofania z badania (n, %) [1], [2].	58
Tabela 17. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania dawkowania (n, %) [1], [2].	59
Tabela 18. Opis metodyki badania o akronimie SOLO2 (ENGOT-Ov21).	67
Tabela 19. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie badaczy (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [9], [14], [18], [21].	69
Tabela 20. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [9], [21].	71
Tabela 21. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (mediana; 95% CI [miesiące]); populacja ITT [9], [14], [21].	72
Tabela 22. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [9], [21].	73

Tabela 23. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia całkowitego (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [9], [21].	74
Tabela 24. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia do najwcześniejszej progresji lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [9], [21].	76
Tabela 25. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas do zakończenia leczenia lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [9], [21].	77
Tabela 26. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby w zależności od liczby wcześniejszych linii leczenia (mediana, 95% CI [miesiące]) [12].	78
Tabela 27. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby w zależności od odpowiedzi na chemioterapię opartą na pochodnych platyny (mediana, 95% CI [miesiące]) [13].	79
Tabela 28. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane o 1-2 stopniu nasilenia, które wystąpiły u ≥10% pacjentów* w którejkolwiek z grup (n, %) [9].	80
Tabela 29. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia (n, %) [9], [14], [15], [17], [18].	82
Tabela 30. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; ciężkie zdarzenia niepożądane (n, %) [9], [21].	83
Tabela 31. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane będące przyczyną trwałego wycofania z badania (n, %) [9], [15], [16], [17].	83
Tabela 32. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania dawkowania (n, %) [9], [16].	84
Tabela 33. Kluczowe wyniki badania I fazy o akronimie Study24 [37]-[38].	88
Tabela 34. Ogólna charakterystyka badania Study19 oraz badania SOLO2.	89
Tabela 35. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej.	140
Tabela 36. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (data ostatniego wyszukiwania: 25.09.2019 roku).	141
Tabela 37. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w innych bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 25.09.2019 roku).	142
Tabela 38. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.	147
Tabela 39. Charakterystyka badań klinicznych z randomizacją dotyczących zastosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny.	149
Tabela 40. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie SOLO1 [1]-[8].	155
Tabela 41. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie SOLO2 (ENGOT-Ov21) [9]-[22].	156
Tabela 42. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie Study19 [23]-[27] (ogólna populacja).	157
Tabela 43. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie Study19 [24] (populacja pacjentek z mutacjami w genie <i>BRCA</i>).	157
Tabela 44. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą [41], [42].	161
Tabela 45. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego lub nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej.	169

Tabela 46. Działania niepożądane, które raportowano u pacjentek otrzymujących produkt Lynparza® (olaparyb) w monoterapii w trakcie badań klinicznych [28].	178
Tabela 47. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem olaparybu, zgłoszone bezpośrednio do bazy <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> do dnia 9 października 2019 roku [31].	185
Tabela 48. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem olaparybu zgłoszone do WHO za pośrednictwem bazy <i>VigiBase®</i> (stan na wrzesień 2019) [31].	186
Tabela 49. Działania/ zdarzenia niepożądane raportowane w otwartym badaniu I fazy (n, %) [32]-[33].	187
Tabela 50. Profil występowania i nasilenie nudności oraz wymiotów u pacjentek biorących udział w badaniach Study19 oraz Study24 (n, %) [36].	190
Tabela 51. Profil bezpieczeństwa olaparybu podawanego w postaci tabletek i kapsułek w badaniu Study24 (n, %) [39].	195
Tabela 52. Częstość występowania nudności, wymiotów, biegunki i zaparcia w badaniach włączonych do metaanalizy [40].	196
Tabela 53. Oszacowane ryzyko wystąpienia nudności, wymiotów, biegunki lub zaparcia w czasie stosowania inhibitorów PARP [40].	197
Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie SOLO1 [1]-[8].	198
Tabela 55. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie SOLO2 [9]-[22].	198
Tabela 56. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie Study19 [23]-[27].	199
Tabela 57. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE: [32]-[33]; [37]-[38].	200
Tabela 58. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*: Liu 2018 [40]; Ma 2019 [41], Guo 2018 [42].	201
Tabela 59. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	204
Tabela 60. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	206
Tabela 61. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [172].	206
Tabela 62. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [189].	207
Tabela 63. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	207
Tabela 64. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [176].	208
Tabela 65. Formularz ekstrakcji danych z badań.	210

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacjami z genie <i>BRCA</i> , u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny.	144
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacjami z genie <i>BRCA</i> , u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny.	145
Schemat 3. Schemat wieloetapowego badania I fazy o akronimie Study24; BD – 2x/dobę; CAP – olaparyb w postaci kapsułek twardych; MTD – maksymalna tolerowana dawka; TAB – olaparyb w postaci tabletek powlekanych, TID – 3x/dobę [37].	192

Spis wykresów

Wykres 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji – ocena badaczy [1].	45
Wykres 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji – centralna ocena niezależnej komisji [1].	46

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od drugiej progresji [1] (<i>Supplementary appendix</i>).	50
Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji – ocena badaczy [9].	69
Wykres 5. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji – centralna ocena niezależnej komisji [9].	70
Wykres 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii [9].	72
Wykres 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od drugiej progresji [9].	73
Wykres 8. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii [9].	74
Wykres 9. Krzywe Kaplan-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji w kohorcie pacjentek z Polski, a także chorych z badania SOLO2 i Study19 [188].	91

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) stosowanego w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [148] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań [151]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby [REDACTED] ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – [REDACTED]). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25 września 2019 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

W strategii wyszukiwania nie uwzględniono słów kluczowych dotyczących postaci farmaceutycznej olaparybu; badania odpowiadające analizowanej interwencji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji. Podczas wyszukiwania zrezygnowano również z limitów związanych z rodzajem komparatora i punktów końcowych.

Tabela 35. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	((ovarian OR ovary) OR (fallopian AND tube) OR (peritoneum OR peritoneal)) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)
AND	
Interwencja wnioskowana: – olaparyb w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®)	olaparib OR Lynparza OR AZD 2281 OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD221 OR ku 0059436 OR ku 59436 OR ku0059436 OR ku59436
AND	
Interwencje opcjonalne (komparatory) – brak aktywnego leczenia (stosowanie placebo lub obserwacja) – olaparyb w formie kapsułek twardych	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do komparatorów</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews ("word variations have</i>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Słowa kluczowe	
	<i>been searched</i>).
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	Baza PubMed: Humans; Baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials (<i>“word variations have been searched”</i>).
AND	
Język	English, Polish

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 36. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (data ostatniego wyszukiwania: 25.09.2019 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Interwencja wnioskowana (olaparyb)				
#1	olaparib ^{1,3} 'olaparib'/exp OR olaparib ²	1 134	4 350	349
#2	Lynparza ^{1,2,3}	1 135	216	43
#3	AZD 2281 OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD221 ^{1,3} azd AND 2281 OR azd2281 OR 'azd 2281' OR azd221 ²	1 150	706	62
#4	ku 0059436 OR ku 59436 OR ku0059436 OR ku59436 ^{1,3} ku AND 0059436 OR (ku AND 59436) OR ku0059436 OR ku59436 ²	12	168	16
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1 152	4 367	352
Problem zdrowotny (populacja)				
#6	(ovarian OR ovary) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas) ^{1,2,3}	140 863	173 142	7 517
#7	(fallopian AND tube) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas) ^{1,3} fallopian AND tube AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas) ²	4 789	6 171	778
#8	(peritoneum OR peritoneal) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas) ^{1,2,3}	41 754	52 000	2 527
#9	#6 OR #7 OR #8	175 343	212 232	8 921
Interwencja wnioskowana (olaparyb) + populacja				
#10	#5 AND #9	442	1 842	168
Interwencja wnioskowana (olaparyb) + populacja – opracowania wtórne				
#11	#10*	126	19	3
#12	#11^	115	19	-
Interwencja wnioskowana (olaparyb) + populacja – badania pierwotne (efektywność kliniczna i praktyczna)				
#13	#12**	332	751	164
#14	#13^	314	733	-

* zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Word variations have been searched;

** zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched;

^ publikacje w językach: English, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) olaparybu stosowanego w postaci

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym (badanie o akronimie SOLO1) lub nawrotowym (badanie o akronimie SOLO2) rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które uzyskały odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Dodatkowo zidentyfikowano badanie RCT, w którym oceniano efekty kliniczne olaparybu w postaci kapsułek twardych w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, surowicznym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (Study19). Odnaleziono także opracowania wtórne oraz badania dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania olaparybu, które zostały włączone do niniejszej analizy klinicznej.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu raka jajnika. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, takie jak: *American Society of Clinical Oncology* oraz *European Society for Medical Oncology*, a także rejestry badań klinicznych.

Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 37. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w innych bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 25.09.2019 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	olaparib	0
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	olaparib	6
European Medicines Agency (EMA)	#1	olaparib AND ovarian cancer	245
Food and Drug Administration (FDA)	#1	olaparib AND ovarian cancer	36
Health Canada (HC)	#1	olaparib AND ovarian cancer	7
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	olaparib	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	olaparib	10
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	olaparib	11
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	olaparib	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	olaparib	1
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	olaparib	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	olaparib	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB)	#1	olaparyb	0
	#2	Lynparza	0
Badania pierwotne			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



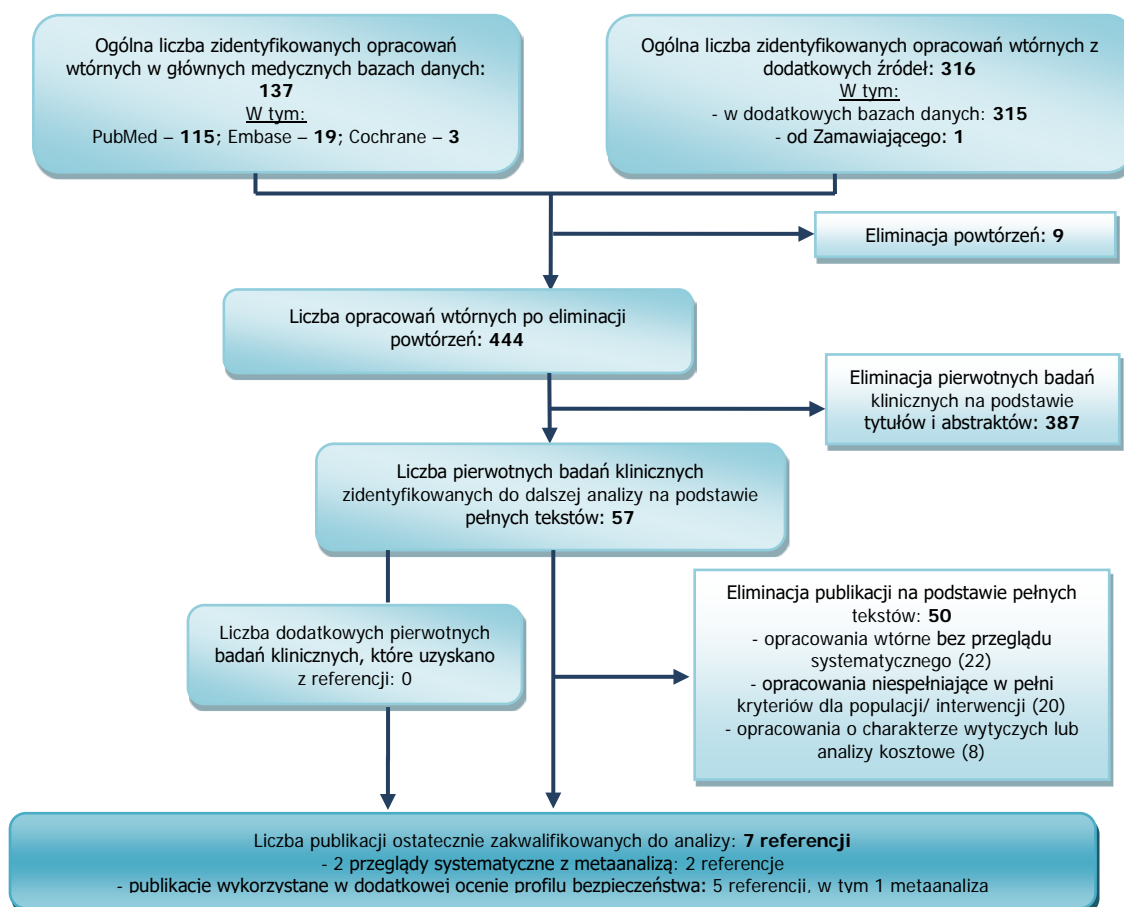
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Trip Database	#1	<i>olaparib AND ovarian cancer</i>	301
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>olaparib AND ovarian cancer</i>	67
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>olaparib AND ovarian cancer</i>	35
American Society of Clinical Oncology (ASCO); https://www.asco.org/	#1	<i>olaparib AND ovarian cancer</i>	146
European Society for Medical Oncology (ESMO); http://www.esmo.org/	#1	<i>olaparib AND ovarian cancer</i>	20

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono publikacje kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie ponad tysiąc publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej olaparybu stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu czy otrzewnej. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/ opracowań (badań) wtórnych) oraz materiały przesłane przez Zamawiającego niniejsze opracowanie.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – olaparyb

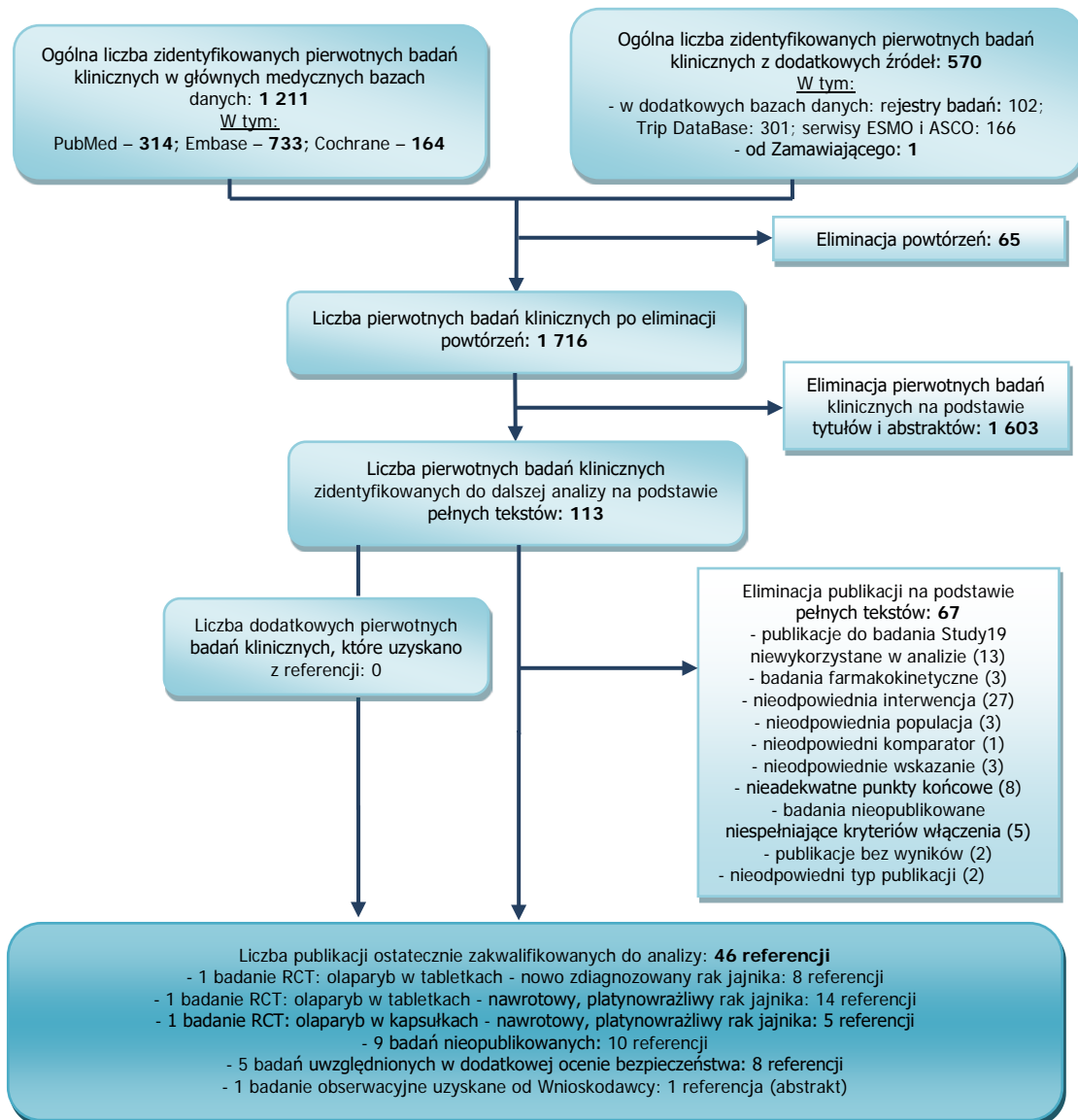


Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacjami z genie *BRCA*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 2 opracowania (badania) wtórne: przeglądy systematyczne z metaanalizą [41], [42],
- 5 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza® [28] oraz streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla ogółu społeczeństwa [29], dokument amerykańskiej agencji FDA [30], informacje z bazy danych *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [31], a także 1 przegląd systematyczny z metaanalizą [40].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – olaparyb



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacjami z genie *BRCA*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono badania niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 badanie RCT, w którym oceniano efekty kliniczne olaparybu w postaci tabletek w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym surowicznym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z

mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny [1]-[8],

- 1 badanie RCT, w którym oceniano efekty kliniczne olaparybu w postaci tabletek w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie leczenia i u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny [9]-[22],
- 1 badanie RCT, w którym oceniano efekty kliniczne olaparybu w postaci kapsułek w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny [23]-[27],
- 9 badań nieopublikowanych: [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49]-[50], [51], [52].

Ponadto zidentyfikowano 5 badań pierwotnych, które zostały uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa olaparybu (niespełniających kryteriów włączenia do głównej analizy) [32]-[33], [34]-[35], [36], [37]-[38], [39].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiarygodne, opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny.

W tabeli poniżej przedstawiono publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 38. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS		Referencje
P (populacja)	Badania pierwotne; nieodpowiednia populacja (np. mieszana – różne typy nowotworów, rak jajnika oporny na pochodne platyny)	Gockley 2018 [109], van der Noll 2015 [118], Fong 2010 [114]
	Badania pierwotne; badanie NEO (terapia neoadjuwantowa: olaparyb vs chemioterapia)	Kanjanapan 2017 [95]
	Opracowania wtórne, w tym przeglądy systematyczne, analizy zbiorcze, w których przedstawiono wyniki łącznie dla różnych inhibitorów PARP lub dla olaparybu w leczeniu różnych typów nowotworów i nie zawierały one cząstkowych wyników badań SOLO1/ SOLO2 lub dotyczyły stosowania olaparybu tylko w postaci kapsułek	Zhou 2017 [53], Hoda 2017 [54], Bao 2016 [55], Wiggins 2015 [56], Menges 2018 [57], Matulonis 2016 [127], Matulonis 2015 [129], Thierry-Vuillemin 2015 [130], Dockery 2017 [131], Dockery 2016 [132], Walsh 2018 [137], Cerrato 2016 [138], Moore 2015 [139], Crafton 2016 [140], Buege 2015 [141], Martinek 2010 [142], Sultan 2018 [159], Zaw 2018 [160], Thein 2019 [161], Htut 2019 [162]
I (interwencja)	Badania pierwotne; nieodpowiednia interwencja (olaparyb w postaci kapsułek; olaparyb w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi)	Sakamoto 2018 [97], Eriksson 2018 [99], Sehouli 2018 [100], Marme 2018 [101], Sehouli 2018 [102], Mendaña 2016 [103], Artamonova 2018 [104], Grabowski 2018 [105], Matulonis 2017 [110], Domchek 2016 [111], Kaufman 2015 [112], Oza 2015 [115], Oza 2013 [116], Oza 2015 [117], Liu 2014 [119], Audeh 2010 [120], Gelmon 2011 [121], Kaye 2012 [122], Lee 2017 [123], Ray-Coquard 2017 [124], Ray-Coquard 2016 [125], Matulonis 2015 [128], Tufoni 2018 [133], Bangham 2016 [134], Hirst 2014 [135], Cao 2019 [154], Gallardo-Rincon 2019 [158]
	Badania pierwotne; badanie OREO (leczenie olaparybem po wcześniejszym stosowaniu inhibitora PARP)	Pujade-Lauraine 2017 [107], Pujade-Lauraine 2017 [108] (NCT03106987)
	Badania pierwotne; publikacje dotyczące badania Study19, których nie wykorzystano w opracowaniu (w ramach zestawienia tabletek z kapsułkami) ponieważ powielały informacje przedstawione w artykułach pełnotekstowych uwzględnionych w Analizie	Matulonis 2016 [81], Matulonis 2015 [82], Lheureux 2017 [83], Ledermann 2016 [84], Ledermann 2016 [86], Friedlander 2017 [86], Gourley 2017 [87], Ledermann 2011 [88], Ledermann 2011 [89], Ledermann 2016 [90], Matulonis 2015 [91], Matulonis 2014 [92], Ledermann 2013 [93]
C (komparator)	Badania pierwotne; badanie SOLO3 - nieodpowiedni komparator (olaparyb vs chemioterapia)	Lowe 2016 [94]

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS		Referencje
O (punkty końcowe)	Badania oceniające tylko parametry farmakokinetyczne i/lub farmakodynamiczne	Zhou 2018 [79], Xu 2018 [80], Fong 2009 [113]
	Badania pierwotne; nieadekwatne punkty końcowe	Hori 2018 [96] (opis przypadków: zastosowanie olaparybu po desensytyzacji u chorych z nadwrażliwością na związki platyny), Sackeyfio 2018 [98] (wpływ radiologicznie potwierdzonej progresji oraz kolejnych terapii po leczeniu olaparybem na wartość użyteczną stanu zdrowia na podstawie wyników badania SOLO2), Kumagai 2018 [106] (badanie retrospektywne: próba oszacowania populacji z nawrotowym, surowicznym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika mogącej odnieść największe korzyści z terapii olaparybem), Grabowski 2017 [126] (raport przypadku: ocena stężenia olaparybu w surowicy u chorej z nawrotowym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika i schyłkową niewydolnością nerek), Hodgson 2018 [144] (ocena zależności między detekcją mutacji <i>BRCA</i> w tkance guza lub we krwi na podstawie badania SOLO2), Li 2017 [145] (analiza zależności między efektami klinicznymi a populacyjną farmakokinetyką i ekspozycją na olaparyb na podstawie badania SOLO2), Mesquita 2019 [153] (badanie kohortowe: ocena heterodimeru ERCC1-XPF jako predyktora platynowrażliwości i syntetycznej letalności wywołanej olaparybem w leczeniu raku jajnika), John 2019 [157] (analiza retrospektywna: potrzeba optymalizacji strategii obserwacji nosicielek mutacji <i>BRCA</i> z rakiem piersi, po leczeniu podtrzymującym olaparybem z powodu nabłonkowego raka jajnika, w oparciu o wyniki badania SOLO1)
	Badania pierwotne; opis metod bez przedstawienia wyników	Moore 2014 [69], Cadoo 2017 [78]
S (rodzaj badania)	Opracowania wtórne o charakterze opisowym dotyczące oceny efektów klinicznych olaparybu, niemające formy przeglądu systematycznego, raportu HTA, meta-analizy, analizy zbiorczej	Miller 2016 [58], Nirsimloo 2016 [59], McLachlan 2016 [60], Burki 2018 [61], Frampton 2015 [62], Deeks 2015 [63], Bochum 2018 [64], Munroe 2016 [65], Bornstein 2016 [66], [No authors listed] 2016 [67], Lorusso 2018 [68], Stewart 2018 [70], Lheureux 2015 [136], Lheureux 2014 [143], Shaw 2013 [146], Washington 2019 [147], Gadducci 2019 [163], Heo 2018 [164], Franzese 2019 [165], Ledermann 2019 [166], Miller 2019 [167], Mittica 2018 [169]
	Opracowania wtórne; wytyczne, raporty agencji dopuszczających leki do obrotu, analizy kosztowe itp.	Moore 2018 [71], Kim 2015 [72], Tappenden 2017 [73], Liu 2017 [74], NICE 2016 [75], NICE 2019 [76], NIHR 2017 [77], Wolford 2019 [155]
	Badania pierwotne; publikacje typu errata lub komentarz do badania	Moore 2019 [156], [brak autorów] 2019 [168]
Badania nieopublikowane, niespełniające kryteriów włączenia zidentyfikowane na: https://clinicaltrials.gov lub www.clinicaltrialsregister.eu		NCT03402841/2017-002767-17 [148]-[149] (potwierdzony brak mutacji <i>BRCA</i>), NCT02392676 [150], NCT01661868 [151] (badania wycofane), 2018-003007-19 [152] (różne guzy łte)

14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. Spółka komandytowa [174].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 39. Charakterystyka badań klinicznych z randomizacją dotyczących zastosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
<p>Badanie o akronimie SOLO1 (NCT01844986) [1]-[8]</p>	<p>Badanie eksperymentalne, III fazy, wieloośrodkowe (w 15 państwach), z randomizacją (randomizacja centralna, blokowa, ze stratyfikacją) i podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>superiority</i>).</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania (randomizacji): IX 2013 - III 2015.</p> <p>Sponsor: AstraZeneca, Merck.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.</p>	<p>Dorośle pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym, surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.</p> <p><u>Grupa badana:</u> olaparyb - TABLETKI, N=260. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=131.</p> <p>Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg/ 2x dobę. <u>Grupa kontrolna:</u> Placebo 2x dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> do momentu potwierdzonej przez badacza obiektywnej progresji choroby na podstawie wyników badań obrazowych, wskazującej na brak korzyści ze stosowanego leczenia. W przypadku pacjentów z brakiem ognisk chorobowych po 2 latach zakończono leczenie, natomiast u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie po 2 latach pozwolono na kontynuowanie przydzielonego leczenia (w sposób zaślepiony).</p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u> - grupa badana: 24,6 miesiący (zakres: 0,0; 52,0);</p>	<p>1 chora z grupy kontrolnej wycofała się z badania przed rozpoczęciem leczenia.</p> <p>Grupa badana: 124 chore nie ukończyły 2-letniego okresu leczenia (przy czym żadna z pacjentek nie została utracona z okresu obserwacji). Grupa kontrolna: 94 chore nie ukończyły 2-letniego okresu leczenia (w tym 1 pacjentka została utracona z okresu obserwacji).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w ocenie badacza, <u>- czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w centralnej ocenie przez niezależny komitet (w sposób zamaskowany) - w ramach analizy wrażliwości.</u> <u>- inne analizy wrażliwości w ocenie PFS.</u></p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - czas przeżycia do drugiej progresji (PFS2), - czas przeżycia do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub śmierci, - czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub śmierci, - czas przeżycia całkowitego (OS),</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat, - nowo zdiagnozowany, histologicznie potwierdzony zaawansowany (stadium III lub IV według <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>; FIGO), surowiczy lub endometrialny rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej (lub ich kombinacja), - wcześniejsza chemioterapia 1. linii oparta na pochodnych platyny (6-9 cykli; bez bewacyzumabu), w czasie której uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, - potwierdzenie patogennej lub potencjalnie patogennej germlinalnej lub somatycznej mutacji w <i>BRCA1/2</i>, - próba chirurgicznego usunięcia części guza w stadium III, - biopsja lub/i chirurgiczne usunięcie części guza w stadium IV nowotworu, - stężenie antygenu CA-125 przed rozpoczęciem leczenia poniżej górnej granicy normy, - randomizacja w okresie 8 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii, - stopień sprawności ogólnej według ECOG: 0-1, - przewidywana długość życia ≥ 16 tygodni, - prawidłowa funkcja narządów oraz szpiku kostnego w czasie 28 dni przed rozpoczęciem leczenia, określona na podstawie: stężenia hemoglobiny, bezwzględnej liczby neutrofilów, liczby płytek krwi, stężenia bilirubiny oraz aktywności aminotransferaz wątrobowych lub stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
			- grupa kontrolna: 13,9 miesięcy (zakres: 0,2; 45,6). <u>Mediana okresu obserwacji:</u> - grupa badana: 40,7 miesięcy (IQR: 34,9; 42,9); - grupa kontrolna: 41,2 miesięcy (IQR: 32,2; 41,6)		- jakość życia warunkowana stanem zdrowia, - profil bezpieczeństwa.	- stan po menopauzie lub negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, - świadoma zgoda na udział w badaniu i zdolność do przestrzegania zaleceń dotyczących terapii i innych zasad określonych w protokole leczenia, - dostępność próbki pierwotnej zmiany nowotworowej do oceny centralnej. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - planowany lub aktywny udział w innym badaniu klinicznym, - wcześniejsze stosowanie inhibitorów PARP, w tym olaparybu, - mutacje <i>BRCA1/2</i> określone jako niepatogenne, - wczesne stadium raka (I, IIA, IIB, or IIC według FIGO), - stabilizacja choroby lub progresywna choroba potwierdzona na wizycie kontrolnej po leczeniu lub kliniczne objawy progresji choroby w czasie zakończenia chemioterapii 1. linii, - wcześniejsze leczenie wczesnych stadiów raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, - wcześniejsza chemioterapia z powodu guzów w obrębie brzucha lub miednicy, - drenaż wodobrzusza w czasie finalnych 2 cykli ostatniego schematu chemioterapii przed rozpoczęciem badania, - inne nowotwory rozpoznane w czasie ostatnich 5 lat (z wyjątkami), - wydłużenie odcinka QT w spoczynkowym badaniu elektrokardiograficznym lub rodzinne obciążenie zespołem długiego odcinka QT, - chemioterapia systemowa lub radioterapia (za wyjątkiem postępowania paliatywnego) w czasie 3 tygodni przed rozpoczęciem badania, - objawowe, źle kontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, - duże zabiegi chirurgiczne w czasie ostatnich 2 tygodni, - konieczność stosowania silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4,

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<ul style="list-style-type: none"> - przetrwała toksyczność po ostatniej chemioterapii (za wyjątkiem utraty włosów), - rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej, - stan immunosupresji, w tym zakażenie wirusem HIV, - aktywna infekcja wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, - brak możliwości połykania tabletek lub choroby układu pokarmowego upośledzające wchłanianie, - zła kondycja fizyczna wynikająca z ciężkich, nieodpowiednio kontrolowanych schorzeń o charakterze ogólnoustrojowym, innych niż nowotwór lub aktywne, niekontrolowane infekcje, - karmienie piersią, - znana nadwrażliwość na olaparyb lub substancje pomocnicze; - allogeniczy przeszczep szpiku kostnego, - pełna transfuzja krwi w czasie 120 dni przed włączeniem do badania.
<p>Badanie o akronimie SOLO2 (NCT01874353) [9]-[22]</p>	<p>Badanie eksperymentalne, III fazy, wieloośrodkowe (123 ośrodki w 16 państwach), z randomizacją (randomizacja centralna, komputerowa, ze stratyfikacją) i podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>superiority</i>).</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania (randomizacji): IX 2013 - XI 2014.</p> <p>Sponsor: AstraZeneca.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.</p>	<p>Dorośle pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym, surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.</p> <p><u>Grupa badana:</u> olaparyb - TABLETKI, N=196. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=99.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg/ 2x dobę; Grupa kontrolna: placebo 2x dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> do progresji choroby lub do braku korzyści ze stosowanej terapii.</p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u> - grupa badana: 19,4 miesiące (IQR: 8,2; 25,5) - grupa kontrolna: 5,6 miesiące (IQR: 3,7; 11,0).</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> - grupa badana: 22,1 miesiące (IQR: 21,9; 27,4); - grupa kontrolna: 22,2 miesiące</p>	<p>1 chora z grupy badanej nie otrzymała leczenia (błąd randomizacji).</p> <p>Grupa badana: 112 chorych nie ukończyło leczenia (nie zaznaczono, aby jakkolwiek z pacjentek została utracona z okresu obserwacji).</p> <p>Grupa kontrolna: 86 chorych nie ukończyło leczenia (nie zaznaczono, aby jakkolwiek z pacjentek została utracona z okresu obserwacji).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w ocenie badacza, - <u>czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w centralnej ocenie przez niezależny komitet (w sposób zamaskowany) - w ramach analizy wrażliwości.</u></p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - czas przeżycia do drugiej progresji (PFS2), - czas przeżycia do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat, - histologicznie potwierdzony, nawrotowy, platynowrażliwy, surowiczy lub endometrialny rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, - co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia oparte na chemioterapii zawierającej pochodne platyny, z uzyskaniem obiektywnej (całkowitej lub częściowej) odpowiedzi na leczenie, - nawrót choroby po upływie więcej niż 6 miesięcy od ukończenia chemioterapii opartej na związkach platyny (PFI >6 miesięcy) [platynowrażliwość], - brak stosowania bewacyzumabu w schemacie chemioterapii bezpośrednio poprzedzającej randomizację, - randomizacja w okresie 8 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii, - potwierdzenie patogenicznej lub potencjalnie patogenicznej germlinalnej lub somatycznej mutacji w <i>BRCA1/2</i>,</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
			(IQR: 8,3; 27,5).		<ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, - czas do zakończenia leczenia lub zgonu, - czas przeżycia do najwcześniejszej progresji w oparciu o kryteria RECIST lub stężenie CA-125, - czas przeżycia całkowitego (OS), - jakość życia warunkowana stanem zdrowia, - skuteczność leczenia w zależności od rodzaju mutacji w <i>BRCA</i> i ekspozycji na olaparyb w grupie badanej, - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w zależności od szeregu czynników prognostycznych, w tym wcześniejszego leczenia bewacyzumabem (analiza w podgrupach), - analiza wrażliwości w ocenie mediany PFS/ różnic raportowanych przez badaczy i centralny komitet, - profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> - stężenie antygenu CA-125 przed rozpoczęciem leczenia poniżej górnej granicy normy, - stan sprawności ogólnej 0-1 według ECOG, - przewidywana długość życia ≥ 16 tygodni, - prawidłowa funkcja narządów oraz szpiku kostnego w czasie 28 dni przed rozpoczęciem leczenia i określona na podstawie: stężenia hemoglobiny, bezwzględnej liczby neutrofilów, liczby płytek krwi, stężenia bilirubiny oraz aktywności aminotransferaz wątrobowych lub stężenia kreatyniny w surowicy krwi, - świadoma zgoda na udział w badaniu i zdolność do przestrzegania zaleceń dotyczących terapii i innych zasad określonych w protokole leczenia, - stan po menopauzie lub negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, - dostępność próbki pierwotnej lub nawrotowej zmiany nowotworowej do oceny centralnej. <p style="text-align: center;"><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - planowany lub aktywny udział w innym badaniu klinicznym, - mutacje <i>BRCA1/2</i> określone jako nieszkodliwe, - wcześniejsze leczenie za pomocą inhibitorów PARP, w tym olaparybem; - chemioterapia systemowa lub radioterapia (za wyjątkiem postępowania paliatywnego) w czasie 3 tygodni przed rozpoczęciem badania, - drenaż wodobrzusza w czasie finalnych 2 cykli ostatniego schematu chemioterapii przed rozpoczęciem badania, - duże zabiegi chirurgiczne w czasie ostatnich 2 tygodni, - objawowe, źle kontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, - inne nowotwory rozpoznane w czasie ostatnich 5 lat (z wyjątkami), - rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej, - stan immunosupresji, w tym zakażenie wirusem HIV, - aktywna infekcja wirusem zapalenia wątroby typu B lub C,

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<ul style="list-style-type: none"> - konieczność stosowania silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4, - przetrwała toksyczność po ostatniej chemioterapii (za wyjątkiem utraty włosów), - brak możliwości polykania tabletek lub choroby układu pokarmowego upośledzające wchłanianie, - zła kondycja fizyczna wynikająca z ciężkich, nieodpowiednio kontrolowanych schorzeń o charakterze ogólnoustrojowym, innych niż nowotwór lub aktywne, niekontrolowane infekcje, - karmienie piersią, - allogeniczy przeszczep szpiku kostnego, - pełna transfuzja krwi w czasie 120 dni przed włączeniem do badania.
<p>Badanie o akronimie Study19 (NCT00753545) [23]-[27]</p>	<p>Badanie eksperymentalne, II fazy, wieloośrodkowe (82 ośrodki w 16 państwach), z randomizacją (randomizacja centralna, ze stratyfikacją) i podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>superiority</i>).</p> <p>Opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania (randomizacji): VIII 2008 – II 2010.</p> <p>Sponsor: AstraZeneca, Merck.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędów systematycznego: niskie/ niejasne.</p>	<p>Dorośle pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym, surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.</p> <p><u>Grupa badana:</u> olaparyb - KAPSUŁKI, N=136. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=129.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: olaparyb (kapsułki) w dawce 400 mg/ 2x dobę, Grupa kontrolna: placebo 2x dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia: do progresji choroby, do braku korzyści ze stosowanej terapii bądź do momentu spełnienia innych kryteriów związanych z zaprzestaniem terapii.</u></p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u> - grupa badana: 206,5 dni (zakres: 3; 469); - grupa kontrolna: 141 dni (zakres: 34; 413).</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> - 78 miesięcy.</p>	<p>1 pacjentka z grupy kontrolnej wycofała zgodną na udział w badaniu przed leczeniem. Grupa badana: 68 chore nie ukończyły leczenia (w tym 1 pacjentka została utracona z okresu obserwacji). Grupa kontrolna: 107 chore nie ukończyły leczenia.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w ocenie badacza, <u>- czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w centralnej ocenie przez niezależny komitet (w sposób zamaskowany) – retrospektywna analiza skanów guza wykonanych za pomocą tomografii komputerowej.</u></p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - czas do wystąpienia najwcześniejszej progresji w oparciu o kryteria RECIST lub stężenie CA-125, - obiektywna odpowiedź na leczenie, - wskaźnik kontroli choroby,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat, - nawrotowy, surowiczy lub z przeważającą komponentą surowiczą rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (stopień 2 lub 3), rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, - co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia oparte na chemioterapii zawierającej pochodne platyny, - obiektywna odpowiedź na przedostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny trwająca dłużej niż 6 miesięcy [platynowrażliwość], - uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny (według kryteriów RECIST 1.0. lub na podstawie stężenia antygenu CA-125), - stężenie antygenu CA-125 poniżej górnego zakresu normy, - randomizacja w okresie 8 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii, - chemioterapia składająca się z co najmniej 4 cykli, - dostępność odpowiednio spreparowanej próbki guza, - prawidłowa funkcja narządów oraz szpiku kostnego w czasie 28 dni przed rozpoczęciem leczenia, określona na podstawie: stężenia hemoglobiny, bezwzględnej liczby neutrofilów, liczby płytek krwi, stężenia bilirubiny oraz aktywności aminotransferaz wątrobowych lub stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
					<ul style="list-style-type: none"> - procentowa zmiana wielkości zmiany nowotworowej względem wartości wyjściowych, - czas przeżycia całkowitego, - jakość życia i objawy związane z chorobą, - profil bezpieczeństwa, - planowa retrospektywna analiza skuteczności w zależności od statusu mutacji <i>BRCA1/2</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> - stopień sprawności ogólnej według ECOG ≤ 2, - przewidywana długość życia ≥ 16 tygodni, - stan po menopauzie lub udokumentowanie braku ciąży w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym, - świadoma zgoda na udział w badaniu. <p style="text-align: center;"><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rak jajnika o wysokim stopniu zróżnicowania (stopień 1), - wcześniejsze stosowanie inhibitorów PARP, w tym olaparybu, - drenaż wodobrzusza w czasie finalnych 2 cykli ostatniego schematu chemioterapii przed rozpoczęciem badania, - drugi pierwotny nowotwór (z wyjątkami), - radioterapia, chemioterapia (za wyjątkiem postępowania paliatywnego) w czasie 2 tygodni od podania ostatniej dawki przed rozpoczęciem badania, - objawowe, źle kontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, - duże zabiegi chirurgiczne w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania, - zła kondycja fizyczna wynikająca z ciężkich, nieodpowiednio kontrolowanych schorzeń o charakterze ogólnoustrojowym, innych niż nowotwór lub aktywne, niekontrolowane infekcje - brak możliwości połykania lub choroby układu pokarmowego upośledzające wchłanianie, - konieczność stosowania silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu CYP3A4, - stan immunosupresji, w tym zakażenie wirusem HIV, - wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, - toksyczność utrzymująca się po poprzednim leczeniu, - drgawki lub stosowanie leków przeciwpadaczkowych; - allogeniczny przeszczep szpiku kostnego, - nadwrażliwość na olaparyb lub inny składnik preparatu, - transfuzja krwi w ciągu 120 dni przed włączeniem do badania.

[^] Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 40. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie SOLO1 [1]-[8].

Cecha		Olaparyb (N=260)	Placebo (N=131)
Wiek – mediana (zakres) [lata]		53,0 (29-82)	53 (31-84)
Kliniczna odpowiedź po chemioterapii opartej na pochodnych platyny – n (%)	całkowita odpowiedź	213 (82%)	107 (82%)
	częściowa odpowiedź	47 (18%)	24 (18%)
Liczba cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny – n (%)	4	2 (1%)	0 (0,0%)
	5	2 (1%)	1 (1%)
	6	198 (76%)	106 (81%)
	7	17 (7%)	10 (8%)
	8	18 (7%)	7 (5%)
Stopień sprawności chorych według ECOG – n (%)	9	23 (9%)	7 (5%)
	normalna aktywność	200 (77%)	105 (80%)
	ograniczona aktywność	60 (23%)	25 (19%)
	brak danych	0 (0,0%)	1 (1%)
Pierwotna lokalizacja nowotworu – n (%)	jajnik	220 (85%)	113 (86%)
	jajowód	22 (8%)	11 (8%)
	otrzewna	15 (6%)	7 (5%)
	Inne#	3 (1%)	0 (0,0%)
Stadium zaawansowania według FIGO* – n (%)	III	220 (85%)	105 (80%)
	IV	40 (15%)	26 (20%)
Poziom CA-125** – n (%)	≤ULN	247 (95%)	123 (94%)
	>ULN	13 (5%)	7 (5%)
	brak danych	0 (0,0%)	1 (1%)
Typ histologiczny – n (%)	surowiczy	246 (95%)	130 (99%)
	endometrialny	9 (3%)	0 (0,0%)
	mieszany	5 (2%)	1 (1%)
Mutacje BRCA – n (%)	BRCA1	191 (73%)	91 (69%)
	BRCA2	66 (25%)	40 (31%)
	BRCA1 oraz BRCA2	3 (1%)	0 (0,0%)
Komentarz		W ocenie autorów głównej publikacji do badania SOLO1, grupy dobrze zbalansowane pod względem charakterystyki wyjściowej.	

*FIGO - *International Federation of Gynecology and Obstetrics*. **CA-125 (ang. *cancer antigen 125*) - glikoproteina antygenowa będąca markerem nowotworowym. # - nowotwór w więcej niż jednej lokalizacji; ULN – (ang. *upper limit of normal*) – górna granicy normy. BRCA (ang. *BRest CAncer gene*) - geny, których mutacje mogą stać się przyczyną dziedzicznych form raka piersi i jajnika.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 41. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie SOLO2 (ENGOT-Ov21) [9]-[22].

Cecha		Olaparyb (N=196)	Placebo (N=99)
Wiek – mediana (IQR)		56 (51–63)	56 (49–63)
Kliniczna odpowiedź po chemioterapii opartej na pochodnych platyny – n (%)	całkowita odpowiedź	91 (46%)	47 (47%)
	częściowa odpowiedź	105 (54%)	52 (53%)
Przedział czasu od zakończenia terapii za pomocą związków platyny do wystąpienia progresji (PFI) – n (%)	>6–12 miesięcy	79 (40%)	40 (40%)
	>12 miesięcy	117 (60%)	59 (60%)
Liczba wcześniejszych schematów leczenia zawierających pochodne platyny – n (%)	2	110 (56%)	62 (63%)
	3	60 (31%)	20 (20%)
	4	18 (9%)	12 (12%)
	≥5	7 (4%)	5 (5%)
Stosowanie bewacyzumabu przed ostatnią chemioterapią opartą na pochodnych platyny – n (%)		33 (17%)	20 (20%)
Stopień sprawności chorych według ECOG – n (%)	0	162 (83%)	77 (78%)
	1	32 (16%)	22 (22%)
	brak danych	2 (1%)	0 (0,0%)
Pierwotna lokalizacja nowotworu – n (%)	jajnik	164 (84%)	86 (87%)
	jajowód lub pierwotnie otrzewna	31 (16%)	13 (13%)
	brak danych	1 (1%)	0 (0,0%)
Początkowa wielkość głównej zmiany >2 cm – n (%)		30 (15%)	18 (18%)
Typ histologiczny – n (%)	surowiczy	183 (93%)	86 (87%)
	endometrialny	9 (5%)	8 (8%)
	mieszany	3 (2%)	5 (5%)
	brak danych	1 (1%)	0 (0,0%)
Mutacje germinalne BRCA – n (%)	<i>BRCA1</i>	132 (67%)	61 (62%)
	<i>BRCA2</i>	58 (30%)	35 (35%)
	<i>BRCA1</i> oraz <i>BRCA2</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	brak danych	6 (3%)	3 (3%)
Mutacja <i>BRCA1/2</i> potwierdzona w teście wykonanym lokalnie – n (%)		153 (78%)	83 (84%)
Komentarz		W ocenie autorów głównej publikacji do badania SOLO2, grupy były dobrze zbilansowane pod względem charakterystyki wyjściowej.	

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 42. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie Study19 [23]-[27] (ogólna populacja).

Cecha		Olaparyb (N=136)	Placebo (N=129)
Wiek – mediana (zakres)		58,0 (21–89)	59,0 (33–84)
Pochodzenie – n (%)	nieżydowskie	116 (85,3%)	112 (86,8%)
	żydowskie	20 (14,7%)	17 (13,2%)
Stopień sprawności chorych według ECOG – n (%)	0	110 (80,9%)	95 (73,6%)
	1	23 (16,9%)	30 (23,3%)
	2	1 (0,7%)	2 (1,6%)
	nieznany	2 (1,5%)	2 (1,6%)
Pierwotna lokalizacja nowotworu – n (%)	jajnik	119 (87,5%)	109 (84,5%)
	jajowód	3 (2,2%)	4 (3,1%)
	otrzewna	14 (10,3%)	16 (12,4%)
Czas do wystąpienia progresji po przedostatniej terapii opartej na związkach platyny – n (%)	6-12 miesięcy	53 (39,0%)	54 (41,9%)
	>12 miesięcy	83 (61,0%)	75 (58,1%)
Odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny – n (%)	całkowita	57 (41,9%)	63 (48,8%)
	częściowa	79 (58,1%)	66 (51,2%)
Status germlinalnej mutacji w genie <i>BRCA</i> – n (%)	BRCA1 lub BRCA2	31 (22,8%)	28 (21,7%)
	BRCA1	25 (18,4%)	20 (15,5%)
	BRCA2	6 (4,4%)	7 (5,4%)
	BRCA1 oraz BRCA2	0 (0,0%)	1 (0,8%)
	Brak mutacji	18 (13,2%)	20 (15,5%)
	Status nieznan	87 (64,0%)	81 (62,8%)
Wcześniejsze linie leczenia – mediana (zakres)		3 (0–11)	3 (2–8)
Wcześniejsze linie leczenia oparte na pochodnych platyny – mediana (zakres)		2 (0–7)	2 (2–8)
Komentarz		W ocenie autorów głównej publikacji do badania Study19, grupy były dobrze zbilansowane pod względem charakterystyki wyjściowej.	

Tabela 43. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie Study19 [24] (populacja pacjentek z mutacjami w genie *BRCA*).

Cecha		Olaparyb (N=74)	Placebo (N=62)
Wiek – mediana (zakres)		57,5 (38–89)	55,0 (33–84)
Pochodzenie – n (%)	nieżydowskie	60 (81%)	48 (77%)
	żydowskie	14 (19%)	14 (23%)
Stopień sprawności chorych według ECOG – n (%)	0	62 (84%)	45 (73%)
	1	11 (15%)	15 (24%)
	2	0 (0,0%)	1 (2%)

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha		Olaparyb (N=74)	Placebo (N=62)
	nieznany	1 (1%)	1 (2%)
Pierwotna lokalizacja nowotworu – n (%)	jajnik	65 (88%)	54 (87%)
	jajowód lub otrzewna	9 (12%)	8 (13%)
Czas do wystąpienia progresji po przedostatniej terapii opartej na związkach platyny – n (%)	6-12 miesięcy	28 (38%)	26 (42%)
	>12 miesięcy	46 (62%)	36 (58%)
Odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny – n (%)	całkowita	36 (49%)	34 (55%)
	częściowa	38 (51%)	28 (45%)

14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z DODATKOWYCH OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono metody przeprowadzenia i wyniki 2 zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z metaanalizą [41], [42].

Podsumowanie wyników i wniosków z badań wtórnych przedstawiono w rozdz. 8.1.

14.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono łącznie 9 badań nieopublikowanych/ będących w toku badań klinicznych, które wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Lynparza® w postaci tabletek powlekanych w analizowanych wskazaniach, w związku z czym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 44. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych z metaanalizą [41], [42].

[Ref] Ocena według AMSTAR2	Cel opracowania	Metody	Wyniki i wnioski
	<p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika i mutacją w genie <i>BRCA</i>, w porównaniu do placebo lub innego leku cytostatycznego.</p>	<p><u>Przeszukano bazy danych:</u> PubMed (maj 2009 - lipiec 2018 roku), Embase (maja 2008 - kwiecień 2018 roku), Wanfang (luty 2013 - kwiecień 2017 roku), CNKI (wrzesień 2016 - kwiecień 2018 roku), Web of Science (maj 2008 - maj 2018 roku), Cochrane Library (wrzesień 2011 - październik 2017 roku) oraz <i>VIP database</i> (luty 2015 - listopad 2017) do dnia 1 sierpnia 2018 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: "olaparib OR lynparza OR azd 2,281 OR azd2,281 OR azd221" AND "ovarian</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania oceniające efekty kliniczne olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika i mutacją w genie <i>BRCA</i>, które otrzymały co najmniej 2 linie chemioterapii opartej na pochodnych platyny, - badania randomizowane z grupą kontrolną, bezpośrednio porównujące olaparyb z placebo lub innym lekiem cytostatycznym, - ocena co najmniej jednego z punktów końcowych: PFS, przeżycie całkowite, jakość życia i/lub częstość występowania zdarzeń/ działań niepożądanych, - wiek chorych ≥ 18 lat. <p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 2063 publikacje, z których 2032 zostały wykluczone na podstawie analizy tytułów i abstraktów. W trakcie selekcji, z 31 artykułów potencjalnie przydatnych do niniejszego przeglądu, w wykluczono publikacje ze względu na: brak randomizacji (5), I fazę badań (2), brak dostępu do danych (8). Dodatkowo wykluczono 2 publikacje, w których porównywano bezpośrednio efekty kliniczne olaparybu w skojarzeniu z cediranibem.</p> <p>Ostatecznie, do przeglądu systematycznego włączono 7 pełnotekstowych publikacji odnoszących się do 4 badań RCT: Kaye 2012; Ledermann 2014; Ledermann 2016 [September]; Ledermann 2016 [November]; Oza 2015; Pujade-Lauraine 2017; Friedlander 2018.</p> <p>W ramach ww. badań porównywano olaparyb względem: pegylowanej lizosomalnej doksorubicyny (Kaye 2012), paklitakselu w skojarzeniu z karboplatiną (Oza 2015) oraz placebo (Ledermann 2014; Ledermann 2016 [September]; Ledermann 2016 [November]; Pujade-Lauraine 2017; Friedlander 2018).</p>

			<p>Spośród ww. badań, tylko badanie Pujade-Lauraine i wsp., Friedlander 2018 [9]-[10] dotyczyło zastosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych.</p> <p>Czas przeżycia wolny od progresji; PFS Parametr PFS raportowano we wszystkich 4 badaniach , w których łącznie 353 pacjentek otrzymywało olparyb a 214 – komparator.</p> <p>Olparyb vs komparatory: HR=0,31; 95% CI: 0,15; 0,62 [istotna heterogeniczność: p=0,0004, I2=84%; model efektów losowych].</p> <p>Olparyb vs placebo (Ledermann 2014, Pujade-Lauraine 2017, N=430): HR=0,23; 95% CI: 0,17; 0,31; p<0,00001).</p> <p>Olparyb+paklitaksel+karboplatyna vs paklitaksel+karboplatyna (Oza 2015, N=41): HR=0,21; 95% CI: 0,08; 0,55; p=0,002.</p> <p>Olparyb vs pegylovana liposomalne doksorubicyna (Kaye 2012), N=96: HR=0,88, 95% CI: 0,50; 1,56, p=0,66.</p> <p>Czas przeżycia całkowitego Parametr PFS raportowano we wszystkich 4 badaniach , w których łącznie 353 pacjentek otrzymywało olparyb a 214 – komparator.</p> <p>Olparyb vs komparatory: HR=0,75; 95% CI: 0,56; 0,99; p=0,05 [homogeniczność p=0,54, I2=0%; model efektów stałych].</p> <p>Autorzy przeglądu ocenili jakość niniejszego porównania jako umiarkowaną. W przypadku porównania olaparybu z placebo w leczeniu platynowrażliwego raka jajnika u chorych z mutacjami BRCA, w badaniu Ledermann 2016 (September) raportowano 5-letnie przeżycie, a w badaniu Pujade-Lauraine 2017 nie podano daty odcięcia (zbierania) danych dla oceny czasu przeżycia całkowitego w obu grupach.</p> <p>W ww. badaniach (N=430) czas przeżycia całkowitego był statystycznie istotnie dłuższy w grupie pacjentek otrzymujących olaparyb w porównaniu z placebo: HR=0,69; 95% CI: 0,51; 0,95; p=0,02.</p>
--	--	--	--

			<p>Dodatkowo, porównanie olaparybu z lekami cytostatycznymi w ramach 2 badań klinicznych wskazało na brak różnic między grupami w zakresie czasu przeżycia całkowitego: Oza 2015 (N=41), HR=1,28; 95% CI: 0,39; 4,20, p=0,68; Kaye 2012 (N=96), HR=1,01; 95% CI: 0,44; 2,32; p=0,98.</p> <p>Jakość życia</p> <p>Jakość życia pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika i mutacją w genie <i>BRCA</i> oceniano w 3 badaniach (N=526).</p> <p>W 2 badaniach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między stosowaniem olaparybu a placebo odnośnie zmian jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza FACT-O: Ledermann 2016 [November], OR=1,38; 95% CI: 0,58; 3,39, p=0,47; Friedlander 2018, MD= -0,03 punktu, p=0,98).</p> <p>Z kolei w badaniu Kaye 2012, w wyniku leczenia olaparybem raportowano istotną statystycznie poprawę jakości życia chorych według FACT-O w porównaniu ze stosowaniem pegylowanej liposomalnej doksorubicyny; OR=7,23; 95% CI: 1,09; 143,3; p=0,039).</p> <p>Wartość p dla porównania zagregowanych danych wyniosła p=0,058.</p> <p>Powyższe wyniki wskazują na brak znamienych różnic w zakresie zmiany jakości życia pacjentek stosujących olaparyb względem sprowadzania placebo lub pegylowanej liposomalnej doksorubicyny.</p> <p>Działania/ zdarzenia niepożądane</p> <p>W ramach niniejszego opracowania analizowano częstość występowania tylko 7 określonych działań/ zdarzeń niepożądanych tj. anemii, zmęczenia, wymiotów, biegunki, nudności, zaparcia oraz bólu brzucha. Łączna analiza statystyczna oparta na wynikach 3 badań klinicznych (N=526) wskazała na zwiększone ryzyko wystąpienia 5 z 7 ocenianych zdarzeń/ działań niepożądanych w czasie leczenia olaparybem, przy czym cechowały się one 1 lub 2 stopniem nasilenia. Ryzyko wystąpienia zmęczenia, wymiotów, biegunki i nudności o nasileniu 3-4 stopnia nie różniło się istotnie między porównywanymi grupami. Istotnej statystycznie różnicy między grupami nie raportowano także w zakresie ryzyka wystąpienia zaparcia i bólu brzucha, niezależnie od nasilenia.</p>
--	--	--	--

			<p>Anemia: RR=4,42; 95% CI: 2,27; 8,60, p<0,0001 (nasilenie 1-2 stopnia); RR=7,63; 95% CI: 2,57; 22,67; p=0,0003 (nasilenie 3-4 stopnia).</p> <p>Zmęczenie: RR=1,49; 95% CI: 1,21; 1,84; p=0,0002 (nasilenie 1-2 stopnia); RR=1,63; 95% CI: 0,67; 3,98; p=0,28 (nasilenie 3-4 stopnia).</p> <p>Wymioty: RR=2,08; 95% CI=1,48; 2,93; p<0,0001 (nasilenie 1-2 stopnia); RR=1,97; 95% CI: 0,50; 7,80; p=0,33 (nasilenie 3-4 stopnia).</p> <p>Biegunka: RR=1,46; 95% CI: 1,06; 2,03; p=0,02 (nasilenie 1-2 stopnia); RR=0,76; 95% CI: 0,21; 2,71; p=0,67 (nasilenie 3-4 stopnia).</p> <p>Nudności: RR=1,87; 95% CI: 1,33; 2,63; p=0,0004 (nasilenie 1-2 stopnia); RR=1,83; 95% CI: 0,51; 6,50; p=0,35 (nasilenie 3-4 stopnia).</p> <p>Zaparcie: RR=0,92; 95% CI: 0,50; 1,70; p=0,80 (nasilenie 1-2 stopnia); RR=0,43; 95% CI: 0,01; 13,85; p=0,63 (nasilenie 3-4 stopnia). Analiza w podgrupach wykazała, że stosowanie olaparyu wiązało się z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia zaparcia o nasileniu 1-2 w porównaniu do pegylowanej liposomalnej doksorubicyny: RR=0,50; 95% CI: 0,25; 0,99; p=0,05).</p> <p>Ból brzucha: RR=0,82; 95% CI: 0,61; 1,11; p=0,20 (nasilenie 1-2 stopnia); RR=0,55; 95% CI: 0,20; 1,54; p=0,26 (nasilenie 3-4 stopnia).</p> <p>Podsumowując, wyniki przeprowadzonej agregacji danych uzyskanych od 567 pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika wskazały, że olaparyb podawany w postaci kapsułek lub tabletek w ramach leczenia podtrzymującego wykazuje wysoką skuteczność kliniczną i dobrą tolerancję. Dowody naukowe wskazujące na istotne wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji określono jako wysokiej jakości, a wyniki wskazujące na nieznaczne wydłużenie przeżycia całkowitego stanowią aktualnie dowody umiarkowanej jakości.</p>
--	--	--	--

<p>Guo i wsp., 2018 [42]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska</p>	<p>Celem niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą było określenie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w leczeniu różnego rodzaju nowotworów w stadium zaawansowanym lub przerzutowym, na podstawie wszystkich opublikowanych randomizowanych badań klinicznych II i III fazy.</p>	<p>Przegląd systematyczny przygotowano zgodnie z wymogami <i>Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses statement</i>.</p> <p><u>Przeszukano bazy danych:</u> PubMed oraz Embase, w okresie od stycznia 2000 roku do stycznia 2018 roku. Przeszukano również abstrakty oraz prezentacje z corocznych konferencji <i>American Society of Clinical Oncology</i> oraz <i>European Society of Medical Oncology</i>, a także rejestr badań klinicznych www.clinicaltrials.gov w celu identyfikacji nowych, istotnych badań RCT.</p> <p>W trakcie wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: "olaparib", "AZD2281", "KU-0059436", "RCT", "trial", "cancer", a wyszukiwanie ograniczono do publikacji w języku angielskim.</p> <p>W przypadku duplikatów, do metaanalizy włączono tylko</p>	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 214 badań potencjalnie przydatnych do niniejszego przeglądu, z których 203 zostało wykluczonych zgodnie z predefiniowanymi kryteriami na podstawie tytułów, abstraktów i słów kluczowych. Ostatecznie, po usunięciu duplikatów oraz badań, w których olaparyb podawano w obu grupach, do analizy zakwalifikowano 8 badań RCT, w których uwzględniono łącznie 1957 pacjentów: 786 chorych z rakiem jajnika (4 badania), 302 z rakiem piersi (1 badanie), 649 z rakiem żołądka (2 badania) oraz 220 z drobnokomórkowym rakiem płuc (1 badanie). Trzy badania były badaniami RCT III fazy, a 5 badań – II fazy. We wszystkich badaniach raportowano czas przeżycia wolny od progresji (PFS) oraz czas przeżycia całkowitego (OS), a w 6 badaniach – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR). Dodatkowo, w 5 badaniach przedstawiono dane z zakresu skuteczności olaparybu u chorych z mutacjami w genie <i>BRCA</i>.</p> <p>Do analizy włączono 4 badania RCT dotyczące zastosowania olaparybu w leczeniu raka jajnika: Oza i wsp. (olaparyb 200 mg/2xdobę + paklitaksel/karboplatyna vs paklitaksel/karboplatyna), Kaye i wsp. (olaparyb 200 mg lub 400 mg/2xdobę vs pegylowana liposomalna doksorubicyna), Ledermann i wsp. (olaparyb 400 mg/2xdobę vs placebo), Pujade-Lauraine i wsp (olaparyb 300 mg/2xdobę vs placebo). Spośród ww. badań, tylko badanie III fazy - Pujade-Lauraine i wsp. [9] dotyczyło zastosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych.</p> <p>Do wszystkich badań włączono pacjentów w stanie sprawności ogólnej ≤ 2 według ECOG oraz z prawidłowymi funkcjami narządowymi, szpiku kostnego oraz prawidłową krzepliwością krwi.</p> <p><u>Czas przeżycia wolny od progresji</u></p> <p>Parametr PFS raportowano we wszystkich 8 badaniach. Zagregowana wartość HR wyniosła 0,62 (95% CI: 0,47; 0,82; p=0,001) [istotna heterogeniczność; model efektów losowych], co wskazało na istotną statystycznie przewagę olaparybu względem grup kontrolnych w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu.</p> <p>Subanalizy przeprowadzone w oparciu o typ nowotworu:</p> <p><u>Rak jajnika:</u> HR=0,44 (95% CI: 0,30; 0,67); p<0,001.</p>
--	--	--	---

		<p>publikacje zawierające najbardziej aktualne i pełne dane.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - prospektywne, randomizowane badania z grupą kontrolną fazy II i III - populacja pacjentów z nowotworem, którzy w grupie badanej otrzymali leczenie zawierające olaparyb lub w grupie kontrolnej: placebo lub chemioterapię, - sposób przedstawienia wyników umożliwiający ich ekstrakcję. <p>Z analizy wykluczono badania fazy I oraz jednoramienne badania fazy II ze względu na brak grupy kontrolnej.</p>	<p><u>Rak żołądka:</u> HR=0,83 (95% CI: 0,70; 0,99); p=0,036.</p> <p><u>Rak piersi:</u> HR=0,58 (95% CI: 0,43; 0,79); p=0,001.</p> <p><u>Drobnokomórkowy rak płuca:</u> HR=0,88 (95% CI: 0,69; 1,13); p=0,321.</p> <p>We wszystkich populacjach, za wyjątkiem chorych z drobnokomórkowym rakiem płuca, zastosowanie leczenia z olaparybem wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu. Również zagregowany parametr HR dla subpopulacji pacjentów z mutacją <i>BRCA</i> wskazał na istotną statystycznie przewagę leczenia zawierającego olaparyb w zakresie redukcji ryzyka progresji choroby lub zgonu (5 badań: HR=0,37; 95% CI: 0,22; 0,63; p<0,001).</p> <p><u>Czas przeżycia całkowitego</u></p> <p>Parametr OS raportowano we wszystkich 8 badaniach. Zagregowana wartość HR=0,82 (95% CI: 0,73; 0,93; p=0,001) [model efektów stałych], co wskazało na istotną statystycznie przewagę olaparybu względem grup kontrolnych w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu.</p> <p>Subanalizy przeprowadzone w oparciu o typ nowotworu:</p> <p><u>Rak jajnika:</u> HR=0,83 (95% CI: 0,68; 1,02); p=0,075.</p> <p><u>Rak żołądka:</u> HR=0,75 (95% CI: 0,62; 0,90); p=0,002.</p> <p><u>Rak piersi:</u> HR=0,90 (95% CI: 0,63; 1,29); p=0,564.</p> <p><u>Drobnokomórkowy rak płuca:</u> HR=0,99 (95% CI: 0,71; 1,39); p=0,980.</p> <p>Zastosowanie terapii opartej na olaparybie wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn tylko w populacji pacjentów z rakiem żołądka. W przypadku chorych z rakiem jajnika, raportowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.</p> <p>Zagregowany parametr HR dla subpopulacji pacjentów z mutacją <i>BRCA</i> wskazał na istotną statystycznie przewagę leczenia zawierającego olaparyb w zakresie redukcji ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn (5 badań: HR=0,78; 95% CI: 0,62; 0,98; p=0,03).</p> <p><u>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie</u></p> <p>Parametr ORR raportowano w 6 badaniach klinicznych (ORR nie oceniano w 1 badaniu III fazy dotyczącym leczenia raka jajnika oraz jedynym badaniem dotyczącym leczenia raka płuca). Zagregowana wartość RR=1,38 (95% CI: 1,16; 1,65; p<0,001) [brak istotnej heterogeniczności; model efektów stałych], co</p>
--	--	---	---

			<p>wskazało na istotną statystycznie przewagę olaparybu względem grup kontrolnych w zakresie szansy osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Subanalizy przeprowadzone w oparciu o typ nowotworu:</p> <p><u>Rak jajnika</u>: RR=1,16 (95% CI: 0,92; 1,47); p=0,205.</p> <p><u>Rak żołądka</u>: RR=1,51 (95% CI: 1,04; 2,21); p=0,032.</p> <p><u>Rak piersi</u>: RR=2,08 (95% CI: 1,40; 3,10); p<0,001.</p> <p>W populacji pacjentów z rakiem żołądka oraz u chorych z rakiem piersi zastosowanie terapii opartej na olaparybie wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie. W populacji pacjentek z rakiem jajnika obserwowano tend na korzyść terapii olaparybem podawanym w postaci kapsułek w 3 badaniach II fazy, niemniej raportowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.</p> <p>Zagregowany parametr RR dla subpopulacji pacjentów z mutacją <i>BRCA</i> wskazał na istotną statystycznie przewagę terapii zawierającej olaparyb w zakresie szansy osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (3 badania: RR=2,01; 95% CI: 1,42; 2,85; p<0,001).</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia w referencyjnych badaniach klinicznych należała anemia (częstość występowania 12,5%) oraz neutropenia (23,1%), przy czym nasilenie neutropenii mogło wynikać z leczenia skojarzonego z chemioterapią; częstość występowania neutropenii w przypadku monoterapii olaparybem wynosiła 7,2%, a w wyniku leczenia skojarzonego – 41,9%. Do rzadziej raportowanych działań niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia w populacji pacjentów leczonych olaparybem należały: zmęczenie (4,8%), nudności (2,3%), wymioty (2,2%), trombocytopenia (2,1%), biegunka (1,4%), wzrost stężenia AspAT (1,8%), wzrost stężenia AlAT (1,5%), zmniejszenie apetytu (1,0%), ból głowy (0,8%), a także infekcja dróg moczowych (0,5%). W grupie badanej raportowano istotnie większe ryzyko wystąpienia anemii (p<0,001) oraz zmniejszenia apetytu (p=0,037) niż w grupie kontrolnej. W zakresie pozostałych ww. działań niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między stosowaniem olaparybu a grupą kontrolną.</p>
--	--	--	--

W poniższej tabeli zestawiono częstość występowania oraz oszacowane ryzyko wystąpienia działań niepożądanych o nasileniu 3 lub 4 stopnia dla olaparybu (grupa badana) oraz interwencji kontrolnych.

Działania niepożądane	Liczba badań	Częstość w grupie badanej	Częstość w grupie kontrolnej	RR (95% CI)	Parametr P
Anemia	7	136/ 1004	38/ 746	2,21 (1,53–3,49)	<0,001
Neutropenia	5	176/ 804	137/ 586	1,02 (0,64–1,61)	0,938
Trombocytopenia	3	10/ 538	11/ 433	0,79 (0,34–1,84)	0,583
Zmęczenie	7	45/ 1004	21/ 746	1,60 (0,95–2,71)	0,076
Nudności	6	18/ 943	18/ 943	1,45 (0,61–3,46)	0,403
Wymioty	5	16/ 862	9/ 609	1,31 (0,57–3,02)	0,530
Biegunka	7	11/ 1004	11/ 746	0,83 (0,36–1,90)	0,658
Zmniejszenie apetytu	2	12/ 343	3/ 334	3,50 (1,08–11,33)	0,037
Wzrost AspAT	2	8/ 467	6/ 350	0,76 (0,22–2,62)	0,659
Wzrost AIAT	2	7/ 467	3/ 350	1,72 (0,44–6,62)	0,434
Ból głowy	4	4/ 617	3/ 393	0,72 (0,19–2,73)	0,626
Infekcja dróg moczowych	3	2/ 521	3/ 390	0,50 (0,10–2,58)	0,408

Podsumowując, wyniki niniejszej metaanalizy, w której uwzględniono dane z 8 badań RCT obejmujących 1 957 pacjentów, wykazały, że leczenie zawierające olaparyb wiąże się z uzyskaniem istotnych klinicznie i statystycznie korzyści w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji, czasu przeżycia całkowitego oraz większego prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi na zastosowane leczenie. Co więcej, efekty kliniczne olaparybu są bardzo wyraźne w populacji pacjentów z mutacjami w genie *BRCA*. Między grupą pacjentów poddanych leczeniu olaparybem a chorymi leczonymi schematami niezawierającymi

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań



			olaparybu nie wykazano istotnych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia hematologicznych oraz niehematologicznych działań niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia, za wyjątkiem anemii oraz zmniejszonego apetytu.
--	--	--	---

Tabela 45. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego lub nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[43]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03063710.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Olaparib Expanded Access Program for BRCA Mutated Platinum Sensitive Relapsed High Grade Epithelial Ovarian Cancer Patients.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> AstraZeneca.</p>	<p>Program rozszerzonego dostępu (<i>Expanded access program</i>), jednoramienny, otwarty.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - profil bezpieczeństwa.</p>	Dłużej niedostępne	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - stałe zamieszkanie w Japonii, - histologicznie udokumentowany nawrotowy, niskozróżnicowany, nabłonkowy rak jajnika, w tym także rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, - udokumentowana szkodliwa lub potencjalnie szkodliwa mutacja <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, - co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia zawierające pochodne platyny, - progresja w czasie >6 miesięcy od przedostatniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny (platynowrażliwość), - odpowiedź na leczenie lub brak objawów choroby i wzrostu CA-125 po ostatniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, składającej się co najmniej z 4 cykli, bez bewacyzumabu, - włączenie do badania w czasie 8 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii, - stan sprawności ogólnej według ECOG: 0-1. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie leków eksperymentalnych w czasie ostatniej chemioterapii, - wcześniejsze stosowanie inhibitorów PARP, w tym olaparybu, 	Brak danych.	<p>Olaparyb – tabletki w dawce 300 mg/ 2xdobę. Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji lub spełnienia innych kryteriów przerwania terapii.</p>	Brak danych.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<ul style="list-style-type: none"> - mutacje <i>BRCA</i> określone jako nieszkodliwe, - drenaż wodobrzusza w czasie 2 ostatnich cykli chemioterapii, - systemowa chemioterapia lub radioterapia w czasie 3 tygodni przed włączeniem do badania, - utrzymująca się toksyczność poprzedniego leczenia przeciwnowotworowego, - źle kontrolowane, objawowe przerzuty do mózgu, - rozpoznanie lub podejrzenie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej, - stan immunosupresji. 			
[44]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03534453.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open Label, Single Arm, Multicentre Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Lynparza (Olaparib) Tablets Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed Ovarian Cancer Patients Who Are in Complete or Partial Response Following Platinum Based Chemotherapy (L-MOCA).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> AstraZeneca.</p>	<p>Interwencyjne, jednoramienne, otwarte badanie III fazy.</p> <p><u>Najważniejsze ocenie punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji, - czas przeżycia całkowitego, - czas przeżycia do drugiej progresji, - czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii, - czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii, - profil bezpieczeństwa. 	Rekrutacja w toku.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - udokumentowany nawrotowy, platynowrażliwy, niskozróżnicowany (surowiczy lub endometrialny) nabłonkowy rak jajnika, w tym także rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, - co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia zawierające pochodne platyny, - całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub brak wzrostu CA-125 po ostatniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, - możliwość wykonania testów na obecność mutacji <i>BRCA</i>, - stan sprawności ogólnej według ECOG: 0-1, - przewidywana długość życia ≥ 16 tygodni. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie leków eksperymentalnych w czasie ostatniej chemioterapii, - wcześniejsze stosowanie inhibitorów PARP, w tym olaparybu, - inne nowotwory złośliwe rozpoznane w czasie ostatnich 5 lat (z wyjątkami), - systemowa chemioterapia lub radioterapia w czasie 3 tygodni przed włączeniem do badania (za wyjątkiem leczenia paliatywnego), - utrzymująca się toksyczność poprzedniego 	300	<p>Olaparyb – tabletki w dawce 300 mg/ 2xdobę.</p> <p>Leczenie kontynuowane do wystąpienia progresji lub spełnienia innych kryteriów przerwania terapii.</p>	maj 2018/ marzec 2022.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>leczenia przeciwnowotworowego (z wyjątkiem wyłysienia),</p> <ul style="list-style-type: none"> - źle kontrolowane, objawowe przerzuty do mózgu, - nieprawidłowe wyniki badania EKG, - rozpoznanie lub podejrzenie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej, - stan immunosupresji, - aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. 			
[45]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02983799. <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Non-Randomized, Open-Label Phase II Study to Assess Olaparib Tablets as a Treatment for Subjects With Different HRD Tumor Status and With Platinum-Sensitive, Relapsed, High-Grade Serous or High-Grade Endometrioid Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer That Have Received at Least 1 Prior Line of Chemotherapy. <u>Sponsor badania:</u> AstraZeneca.</p>	<p>Wieloośrodkowe, interwencyjne, wieloramiennie (kohortowe), nierandomizowane, otwarte badanie II fazy.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, - czas trwania odpowiedzi na leczenie, - wskaźnik kontroli choroby, - czas przeżycia wolny od progresji, - czas przeżycia całkowitego. 	Rekrutacja w toku.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - histologicznie potwierdzony nawrotowy, niskozróżnicowany surowiczy lub endometrialny nabłonkowy rak jajnika, - co najmniej 1 zmiana mierzalna za pomocą badań obrazowych, - co najmniej 1 wcześniejsza linia leczenia zawierające pochodne platyny, - platynowrażliwość (progresja w czasie >12 miesięcy od zakończenia ostatniej chemioterapii) lub częściowa platynowrażliwość (progresja w czasie 6-12 miesięcy od ostatniej chemioterapii), - stan sprawności ogólnej według ECOG: 0-1, - przewidywana długość życia ≥ 16 tygodni, - dostępność próbki tkanki guza w celu wykonania testów na obecność mutacji <i>BRCA</i>. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze stosowanie inhibitorów PARP, w tym olaparybu, - nowotwór lekooporny lub niewrażliwy na pochodne platyny (progresja w czasie do 6 miesięcy od ostatniej chemioterapii), - inne nowotwory złośliwe rozpoznane w czasie ostatnich 5 lat (z wyjątkami), - systemowa chemioterapia lub radioterapia w czasie 3 tygodni przed włączeniem do badania (za wyjątkiem leczenia paliatywnego), - utrzymująca się toksyczność poprzedniego 	260	<p>Olaparyb – tabletki w dawce 300 mg/ 2xdobę (ramiona w badaniu wyodrębnione ze względu na status mutacji <i>BRCA</i>).</p>	grudzień 2016/ maj 2020.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>leczenia przeciwnowotworowego (z wyjątkiem wyłysienia),</p> <ul style="list-style-type: none"> - źle kontrolowane, objawowe przerzuty do mózgu, - nieprawidłowe wyniki badania EKG, - rozpoznanie lub podejrzenie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej, - rozpoznanie lub ryzyko wystąpienia zapalenia płuc, - stan immunosupresji, - aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. 			
[46]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03505307.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Lynparza Tablets 100mg, 150mg Clinical Experience Investigation (All Case Investigation) in Patients With Platinum-sensitive Relapsed Ovarian Cancer.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> AstraZeneca.</p>	<p>Obserwacyjne, prospektywne badanie bez grupy kontrolnej.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - profil bezpieczeństwa (m.in.: wpływ na szpik kostny, ryzyko wystąpienia choroby śródmiąższowej płuc, nowych pierwotnych nowotworów, wpływ na płuć oraz u chorych z niewydolnością nerek).</p>	<p>Badanie w toku. Rekrutacja zakończona.</p>	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - leczenie podtrzymujące nawrotowego raka jajnika, wrażliwego na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - nie zdefiniowano.</p>	500	<p>Olaparyb – tabletki; stosowanie w ramach aktualnej praktyki klinicznej.</p>	<p>maj 2018/ lipiec 2020.</p>

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[47]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03079687.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multiple Patient Expanded Access Program for Olaparib Tablets for the Maintenance Treatment Following Response (Complete Response or Partial Response) to Platinum-based Chemotherapy in Patients With Platinum-sensitive Relapsed High-grade Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> AstraZeneca.</p>	<p>Program rozszerzonego dostępu (<i>Multiple Patient Expanded Access Program; MPEAP</i>).</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - nie zdefiniowano.</p>	Zatwierdzono do obrotu.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat, - udokumentowany nawrotowy, platynowrażliwy, niskozróżnicowany nabłonkowy rak jajnika, w tym także rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, - odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię opartą na pochodnych platyny, - prawidłowa funkcja narządów i szpiku kostnego w czasie 28 dni przed rozpoczęciem leczenia, - stan po menopauzie lub udokumentowanie braku ciąży.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - nadwrażliwość na olaparyb lub jakiegokolwiek składnik preparatu, - jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów lub induktorów CYP3A, - umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby, - karmienie piersią.</p>	Brak danych.	Olaparyb – tabletki w dawce 300 mg/2xdobę.	Brak danych.
[48]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02477644.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Randomized, Double-Blind, Phase III Trial Olaparib vs. Placebo Patients With Advanced FIGO Stage IIIB-IV High Grade Serious or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer Treated Standard First-Line Treatment.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> ARCADY/ GINECO GROUP.</p>	<p>Interwencyjne, randomizowane badanie z potrójnym zamaskowaniem III fazy.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - czas przeżycia wolny od progresji, - czas przeżycia całkowitego, - czas przeżycia do drugiej progresji, - czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii, - czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii,</p>	Rekrutacja w toku.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat, - nowozdiagnozowany, niskozróżnicowany surowiczy lub endometrialny lub inny nabłonkowy – nieśluzowy rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, - obecność mutacji szkodliwych germinalnych <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, - stadium zaawansowania IIIB, IIIC lub IV według FIGO, - zakończenie chemioterapii 1. linii opartej na platynie i taksanach (6-9 cykli), - co najmniej 3 cykle leczenia bewacyzumabem w skojarzeniu z 3 ostatnimi cyklami chemioterapii zawierającej pochodne platyny, - brak objawów choroby lub trwająca odpowiedź na chemioterapię 1. linii, - randomizacja w okresie od 3 do 9 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii, - stan sprawności wg ECOG: 0-1.</p>	612	Grupa badana: olaparyb – tabletki w dawce 300 mg/2xdobę. Grupa kontrolna: placebo.	maj 2015/ czerwiec 2022.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		- profil bezpieczeństwa, - jakość życia raportowana przez pacjentów.		<p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rak jajnika pochodzenia nie-nabłonkowego, - rak o niskiej złośliwości lub rak śluzowy, - jednoczesny pierwotny rak endometrium (z wyjątkami), - inne nowotwory złośliwe rozpoznane w czasie ostatnich 5 lat (z wyjątkami), - rozpoznanie lub podejrzenie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej, - przełom nadciśnieniowy lub encefalopatia nadciśnieniowa w wywiadzie, - klinicznie istotne choroby sercowo-naczyniowe. 			
[49]-[50]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02489058 (2017-002808-28).</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Retrospective/Prospective Analysis of Characterization of the Long-Term Responders on Olaparib in Solid Tumours.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> University Health Network, Toronto.</p>	<p>Obserwacyjne badanie kohortowe.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zależność wystąpienia odpowiedzi na leczenie olaparybem od różnych markerów, - identyfikacja pacjentów mogących odnieść największe korzyści z terapii. 	Rekrutacja w toku.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - nabłonkowy rak jajnika, w tym rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, - leczenie olaparybem w ramach badań klinicznych: w monoterapii po nawrocie choroby lub jako leczenie podtrzymujące po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na platynie lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, a następnie w leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z inną terapią, - długotrwała odpowiedź na olaparyb; korzyści kliniczne utrzymujące się >18 miesięcy. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - poważne schorzenia somatyczne lub psychiatryczne mogące uniemożliwić biopsję, - ciąża lub okres karmienia piersią. 	100	Olaparyb (tabletki) stosowany w ramach badań klinicznych.	luty 2016/ grudzień 2019.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[51]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02503436.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> C-PATROL - a Single Arm, Prospective Non-interventional Study (NIS) to Collect Clinical and Patient Reported Outcome Data in an Olaparib Treated BRCAm+ PSR Ovarian Cancer Population.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> AstraZeneca.</p>	<p>Obserwacyjne, prospektywne badanie kohortowe (80 ośrodków klinicznych w Niemczech).</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji, - czas przeżycia całkowitego, - czas przeżycia do drugiej progresji, - czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii, - czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii, - profil bezpieczeństwa, - jakość życia. 	Rekrutacja w toku.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - platynowrażliwy, nawrotowy, niskozróżnicowany, nabłonkowy rak jajnika, w tym rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, - odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny, - udokumentowana szkodliwa lub potencjalnie szkodliwa, germinalna lub/i somatyczna mutacja <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na olaparyb lub jakiegokolwiek składnik preparatu, - ciąża lub okres karmienia piersią, - rozpoczęcie monoterapii olaparybem w czasie >14 dni przed podpisaniem świadomej zgody na udział w badaniu. 	300	<p>Olaparyb stosowany w rzeczywistej praktyce klinicznej (kapsułki lub tabletki). Okres obserwacji do 84 miesięcy.</p>	październik 2015/ grudzień 2022.
[51]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04091204.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase II Trial of Olaparib in Patients With Recurrent Ovarian Cancer Wild Type for Germline and Somatic BRCA 1 and 2 Genes: The MITO 31 Translational Study.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> National Cancer Institute, Naples.</p>	<p>Wieloośrodkowe, interwencyjne, jednoramienne, otwarte badanie II fazy.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji (do 24 miesięcy), - czas przeżycia całkowitego, - czas przeżycia do drugiej progresji (do 36 miesięcy), - profil bezpieczeństwa (toksyczność o największym nasileniu), 	Rekrutacja w toku.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - nawrotowy, niskozróżnicowany, nabłonkowy rak jajnika, w tym rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, - udokumentowany brak szkodliwej lub potencjalnie szkodliwej germinalnej lub/i somatycznej mutacji <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, - stan sprawności ogólnej według ECOG: 0-2, - przewidywana długość życia ≥ 6 miesięcy, - dostępność próbek z guza lub krwi do analizy molekularnej, - co najmniej 2 linie chemioterapii opartej na związkach platyny przed randomizacją (platynowrażliwość – progresja po >6 miesiącach od zakończenia leczenia). <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p>	200	<p>Olaparyb w ramach terapii podtrzymującej – tabletki w dawce 300 mg/ 2xdobę.</p>	lipiec 2019/ wrzesień 2022.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		- wskaźnik odpowiedzi.		<ul style="list-style-type: none"> - pierwotny rak endometrium, - inny nowotwór w czasie ostatnich 5 lat (z wyjątkami), - systemowa radioterapia (za wyjątkiem paliatywnej) w czasie ostatnich 3 tygodni, - objawowe, źle kontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, - przetrwała toksyczność poprzedniego leczenia, <ul style="list-style-type: none"> - diagnoza lub podejrzenie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej. 			

14.7. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU

14.7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Dodatkową analizę bezpieczeństwa olaparybu przeprowadzono w oparciu o dane z ChPL Lynparza® [28], streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [29], ulotki informacyjnej dla produktu leczniczego Lynparza® zamieszczonej na stronie agencji FDA [30], danych ze strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [31], a także badań pierwotnych niespełniających kryteriów włączenia do głównej części analizy klinicznej [32]-[33], [34]-[35], [36], [37]-[38], [39] oraz przeglądu systematycznego z metaanalizą [40].

Dodatkowo, na stronie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [31] znajdowało się odniesienie do danych z bazy VigiBase® prowadzonej przez *World Health Organization*.

W oparciu o dane z raportów/publikacji agencji EMA oraz FDA oraz bazy Lareb, ocena profilu bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w postaci tabletek w leczeniu podtrzymującym po dwóch i więcej liniach chemioterapii została rozszerzona z uwzględnieniem populacji pacjentek stosujących lek w postaci kapsułek. Ponadto, ocena bezpieczeństwa stosowania olaparybu w postaci tabletek została poszerzona w oparciu o zidentyfikowane badania pierwotne uwzględniające oprócz chorych z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej również pacjentów z różnymi typami nowotworów litych (m.in. rakiem piersi).

Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania olaparybu przedstawionow w rozdz. 7.1.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza® (olaparyb) [28]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze stosowaniem produktu Lynparza® w monoterapii związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1. lub 2. według CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentek otrzymujących produkt Lynparza® w monoterapii najczęściej obserwowanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi były: nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, uczucie zmęczenia, ból głowy, zaburzenia smaku, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy i niedokrwistość.

Profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych pochodzących od 1 248 pacjentek leczonych produktem Lynparza® w monoterapii w badaniach klinicznych we wskazaniu terapeutycznym w zalecanej dawce.

Działania niepożądane, które raportowano podczas badań klinicznych wśród pacjentek otrzymujących

produkt Lynparza® w monoterapii (w których ekspozycja pacjentek na lek jest znana), zostały wyszczególnione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class, SOC*) MedDRA, a następnie z użyciem preferowanych określeń słownikowych według MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów preferowane terminy zostały uporządkowane według zmniejszającej się częstości występowania, a następnie według zmniejszającej się ciężkości. Częstości występowania działań niepożądanych zostały określone następująco: bardzo często ($u \geq 1/10$); często ($u \geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($u \geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($u \geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($u < 1/10000$); częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 46. Działania niepożądane, które raportowano u pacjentek otrzymujących produkt Lynparza® (olaparyb) w monoterapii w trakcie badań klinicznych [28].

Klasa układów i narządów MedDRA	Częstość wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE	Częstość występowania działania niepożądanego o stopniu nasilenia 3 lub większym według CTCAE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Niedokrwistość ^a Często Neutropenia ^a , małopłytkowość ^a , leukopenia ^a Niezbyt często Limfopenia	Bardzo często Niedokrwistość ^a Często Neutropenia ^a , małopłytkowość ^a , leukopenia ^a Niezbyt często Limfopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Często Wysypka ^a Niezbyt często Nadwrażliwość ^a , zapalenie skóry ^a	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Zmniejszenie łaknienia	Niezbyt często Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku	Niezbyt często Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często Kaszel ^a	Niezbyt często Kaszel ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Wymioty, biegunka, nudności, niestrawność Często Zapalenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu	Często Wymioty, biegunka, nudności Niezbyt często Zapalenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)	Często Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)
Badania diagnostyczne	Często Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Niezbyt często Zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych ^b	Niezbyt często Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

^a Niedokrwistość obejmuje preferowane terminy oznaczające niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, erytropenię i zmniejszenie wartości hematokrytu; Neutropenia obejmuje preferowane terminy oznaczające neutropenię, granulocytopenię, zmniejszenie liczby granulocytów i zmniejszenie liczby neutrofilów, gorączkę neutropeniczną, zakażenie neutropeniczne i posocznicę neutropeniczną; Małopłytkowość obejmuje preferowane terminy oznaczające małopłytkowość, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie wytwarzania płytek krwi i zmniejszenie wartości płytkokrytu; Leukopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek; Kaszel obejmuje preferowane terminy oznaczające kaszel i kaszel z odkrztuszeniem; Wysypka obejmuje preferowane terminy oznaczające wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową, wysypkę ze świądem, wysypkę złuszczącą i uogólniony rumień; Nadwrażliwość obejmuje preferowane terminy oznaczające nadwrażliwość i nadwrażliwość na lek; Zapalenie skóry obejmuje preferowane terminy oznaczające zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry i złuszczące zapalenie skóry.

^b Dotyczy częstości występowania zwiększenia średniej objętości czerwonych krwinek w badaniach laboratoryjnych od wartości początkowych do wartości przekraczających górną granicę normy (GGN), nie zaś częstość występowania zgłaszanych działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Toksyczność hematologiczna

Niedokrwistość oraz inne działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego miały zazwyczaj niewielkie nasilenie (stopień 1 lub 2 wg CTCAE), jednakże, zdarzały się również zgłoszenia zdarzeń w stopniu 3. lub wyższym wg CTCAE. Niedokrwistość była najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia ≥ 3 wg CTCAE w badaniach klinicznych. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości wyniosła około 4 tygodnie (około 7 tygodni w przypadku zdarzeń stopnia ≥ 3 według CTCAE). Postępowanie z niedokrwistością polegało na przerwaniu podawania leku i zmniejszeniu dawki oraz na przetoczeniu krwi, jeśli było to właściwe. W badaniu SOLO2 częstość występowania niedokrwistości jako działania niepożądanego wyniosła 43,6% (19,5% stopnia ≥ 3 wg CTCAE), a częstość przerwania podawania leku, zmniejszenia dawki i zakończenia leczenia z powodu niedokrwistości wyniosła odpowiednio 16,9%, 8,2% i 3,1%; 17,9% pacjentek leczonych olaparybem wymagało jednej lub więcej transfuzji krwi. Wykazano istnienie zależności ekspozycji od odpowiedzi między olaparybem a zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. W badaniach klinicznych z produktem Lynparza® częstość występowania zmiany (zmniejszenia) o ≥ 2 stopnie wg CTCAE od wartości początkowych wyniosła 20% w przypadku hemoglobiny, 15% w przypadku bezwzględnej liczby neutrofilów, 5% w przypadku płytek krwi, 30% w przypadku limfocytów i 20% w przypadku leukocytów (wszystkie wartości procentowe są przybliżone).

Częstość występowania zwiększenia średniej objętości krwinki czerwonej od wartości niskich lub prawidłowych na początku badania do wartości przekraczających GGN wyniosła około 55%. Wydaje się, że wartości te wróciły do normy po zakończeniu leczenia i nie miały żadnych konsekwencji klinicznych. Zaleca się wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania w zakresie klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia, które mogą wymagać przerwania stosowania leku lub zmniejszenia dawkowania i (lub) dalszego leczenia.

Inne wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych z produktem Lynparza® częstość występowania zmian (zwiększenia) stężenia kreatyniny we krwi stopnia ≥ 2 wg CTCAE względem wartości początkowych wyniosła około 15%. Dane z kontrolowanego placebo badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby wykazały, że mediana zwiększenia tego stężenia wyniosła do 23% względem wartości początkowych i pozostawała stała w miarę upływu czasu, powracając do wartości początkowych po zakończeniu leczenia i bez widocznych następstw klinicznych. U 90% pacjentek stężenie kreatyniny odpowiadało stopniowi 0 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania, a u 10% odpowiadało ono stopniowi 1 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania.

Nudności i wymioty

Nudności na ogół zgłaszano na bardzo wczesnym etapie leczenia, przy czym u większości pacjentek ich pierwsze wystąpienie miało miejsce w pierwszym miesiącu leczenia produktem Lynparza®. Wymioty zgłaszano wcześniej, a u większości pacjentek pierwsze ich wystąpienie miało miejsce w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia produktem Lynparza®. Zarówno nudności, jak i wymioty u większości pacjentek zgłaszano jako zdarzenia występujące z przerwami i reagujące na przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki i (lub) zastosowanie leków przeciwwymiotnych. Profilaktyka lekami przeciwwymiotnymi nie jest wymagana.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzano żadnych badań u pacjentów pediatrycznych.

Inne szczególne populacje pacjentów

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) oraz u pacjentów rasy niekawkaskiej.

Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem olaparybu jest ograniczone. U niewielkiej liczby pacjentów, którzy przyjmowali dawki dobowe do 900 mg olaparybu w postaci tabletek w ciągu dwóch dni nie zgłaszano żadnych nieoczekiwanych działań niepożądanych. Objawy przedawkowania nie zostały określone i nie ma żadnego swoistego leczenia w przypadku przedawkowania produktu Lynparza®. Przy przedawkowaniu lekarze powinni stosować działania ogólnie podtrzymujące i prowadzić objawowe leczenie pacjentów.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna

U pacjentek leczonych produktem Lynparza® zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznai i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjentki nie powinny rozpoczynać leczenia produktem Lynparza® do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilów powinny odpowiadać stopniowi ≤ 1 . wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia.

W przypadku wystąpienia u pacjentki ciężkiej toksyczności hematologicznej lub uzależnienia od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza® należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi.

Zespół mielodysplastyczny/ Ostra białaczka szpikowa

Częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentek otrzymujących produkt Lynparza® w monoterapii w ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji przeżycia, wyniosła <1,5%, a większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania leczenia olaparybem u pacjentek, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od <6 miesięcy do >2 lat; dane dotyczące dłuższej ekspozycji są ograniczone. U wszystkich pacjentek obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; pacjentki otrzymywały uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny. Wiele pacjentek otrzymywało także inne leki uszkodzające DNA i radioterapię. W większości zgłoszenia te dotyczyły nosicieli mutacji germinalnej genu podatności na raka piersi 1 lub 2 (*gBRCA1/2*). U niektórych chorych stwierdzano wcześniejsze występowanie nowotworu złośliwego lub dysplazji szpiku kostnego w wywiadzie. W przypadku potwierdzenia wystąpienia MDS i (lub) AML w czasie leczenia produktem Lynparza®, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza® i wdrożenie u pacjentki odpowiedniego leczenia.

Zapalenie płuc

Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u <1,0% pacjentek leczonych produktem Lynparza® w badaniach klinicznych. Zgłoszenia zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca uprzednio u pacjentki podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjentki nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, produkt Lynparza® należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza® i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód

Uwzględniając mechanizm działania produktu Lynparza® (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenia płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że olaparyb oddziałuje w sposób niepożądany na przeżycie

potomstwa w fazie zarodkowej i płodowej oraz wywołuje powstawanie poważnych wad wrodzonych płodu przy ekspozycji mniejszej niż spodziewana podczas stosowania zalecanej u ludzi dawki wynoszącej 300 mg dwa razy na dobę.

Ciąża/antykoncepcja u kobiet

Nie należy stosować produktu Lynparza podczas ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują wiarygodnych metod zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza®.

Interakcje

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza® z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza® jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza® z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. W przypadku, gdy pacjentka już przyjmująca produkt Lynparza® wymaga leczenia silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że skuteczność produktu Lynparza® może być znacznie zmniejszona.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania produktu Lynparza® oraz nie mogą być w ciąży rozpoczynając leczenie. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy ciążowe u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. Jako, że nie można wykluczyć wpływu olaparybu na zmniejszenie ekspozycji na substraty CYP2C9 poprzez indukcję tego enzymu, skuteczność pewnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich jednoczesnego stosowania z olaparybem. Z tego względu, zaleca się rozważenie zastosowania dodatkowej, niehormonalnej metody antykoncepcji oraz regularne wykonywanie testów ciążowych podczas leczenia.

Ciąża

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczne działanie leku na rozród, w tym ciężkie działanie teratogenne i wpływ na przeżycie zarodków i płodów u szczurów po matczynej ekspozycji systemowej mniejszej niż w przypadku stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. Brak jest danych dotyczących stosowania olaparybu u kobiet w ciąży, jednakże mając na uwadze mechanizm działania olaparybu, produkt Lynparza® nie powinien być stosowany podczas ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują wiarygodnych metod zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza®.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania olaparybu do mleka. Nie wiadomo, czy olaparyb lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na właściwości farmakologiczne produkt Lynparza® jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu leku na płodność. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu na zapłodnienie, lecz obserwowano niekorzystny wpływ na przeżycie zarodka i płodu.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Lynparza® ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentek przyjmujących produkt Lynparza® może wystąpić uczucie zmęczenia, osłabienie lub zawroty głowy. Pacjentki, u których wystąpią takie objawy powinny zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn [28].

Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) [29]

Na stronach internetowych agencji EMA oznaleziono streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb), zaktualizowane w sierpniu 2019 roku.

W dokumencie podsumowano ryzyko związane ze stosowaniem preparatu Lynparza® dostępnego w postaci tabletek (100 i 150 mg) oraz kapsułek (50 mg) w leczeniu podtrzymującym u chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Lynparza (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów) obejmują: zmęczenie, nudności, wymioty, biegunkę, niestrawność, kaszel, ból głowy, zaburzenia smaku, zmniejszenie apetytu, zawroty głowy, ból nadbrzusza, trudności w oddychaniu, niedokrwistość, leukopenię, neutropenię i małopłytkowość .

Działania niepożądane obserwowane w przypadku stosowania olaparybu miały głównie nasilenie łagodne lub umiarkowane i zazwyczaj były możliwe do opanowania. Agencja EMA uznała zatem, że korzyści płynące ze stosowania leku Lynparza® (wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby, co opóźnia kolejny cykl chemioterapii opartej na związkach platyny) przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej [29].

Tak jak w przypadku wszystkich leków, dane na temat stosowania produktu leczniczego Lynparza® są stale monitorowane. Zgłaszane działania niepożądane leku Lynparza® są starannie oceniane i podejmowane są wszystkie czynności konieczne do ochrony pacjentów [29].

Ulotka informacyjna dla pacjentów dotycząca produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) agencji Food and Drug Administration (FDA) [30]

W ulotce informacyjnej dotyczącej produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki) zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA, zaktualizowanej w grudniu 2018 roku, podsumowano profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego we wskazaniach zarejestrowanych w USA (w leczeniu podtrzymującym nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej u chorych z odpowiedzią na pierwszą linię chemioterapii opartej na pochodnych platyny i mutacją w genie *BRCA*, w leczeniu podtrzymującym nawrotowego, nabłonkowego raka jajnika raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej u chorych z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny oraz w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u chorych z mutacją w genie *BRCA* i po trzech lub więcej liniach chemioterapii, a także w leczeniu raka piersi).

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych (występujących u $\geq 10\%$ chorych) w badaniach klinicznych należały: nudności, zmęczenie (w tym astenia), anemia, wymioty, ból brzucha, zawroty głowy, biegunka, neutropenia, leukopenia, zapalenie noso-gardła/ infekcje górnych dróg oddechowych/ grypa, infekcje dróg oddechowych, ból stawów/ ból mięśni, zaburzenia smaku, ból głowy, niestrawność, zmniejszenie apetytu, zaparcie lub zapalenie jamy ustnej.

Do najczęstszych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych ($\geq 25\%$) należały: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, wzrost średniej objętości erytrocytów, zmniejszenie liczby limfocytów, leukocytów, zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofilów, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy oraz zmniejszenie liczby płytek krwi [30].

Ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w publikacji dotyczą:

- zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej, których wystąpienie raportowano u $< 1,5\%$ pacjentów (26/2258) otrzymujących olaparyb w monoterapii, a większość przypadków zakończyła się zgonem. W tej grupie, 22 pacjentów miało potwierdzoną mutację *BRCA*, 2 chorych miało dziki typ genu *BRCA*, a status mutacji u 2 kolejnych chorych był nieznan. Kolejne przypadki zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej rozpoznano u pacjentów leczonych olparybem w skojarzeniu z innymi lekami oraz w raportach postmarketingowych. Czas trwania leczenia olaparybem u pacjentów, u których wystąpił wtórnie zespół mielodysplastyczny/ ostra białaczka szpikowa był zróżnicowany i wynosił od < 6 miesięcy do > 2 lat, a wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej chemioterapię opartą na pochodnych platyny i/lub innych lekach uszkadzających DNA, w tym także radioterapię. Dodatkowo, część z ww. pacjentów miała rozpoznanie więcej niż jednego pierwotnego nowotworu w wywiadzie lub dysplazję szpiku kostnego. Nie należy rozpoczynać leczenia olaparybem dopóki u pacjenta nie ustąpi toksyczność hematologiczna powodowana poprzednią chemioterapią, a w trakcie leczenia należy monitorować parametry hematologiczne co miesiąc. W przypadku rozpoznania zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej należy zakończyć terapię olaparybem,

- zapalenia płuc, które raportowano u <1% pacjentów otrzymujących olaparyb. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc, pojawienia się nowych lub pogorszenia objawów ze strony układu oddechowego, takich jak: duszność, kaszel i gorączka lub stwierdzenia nieprawidłowości w badaniu radiologicznym, należy przerwać leczenie olaparybem i określić źródło objawów. W razie potwierdzenia choroby należy zakończyć terapię olaparybem,
- toksycznego wpływu na na zarodek/płód; olaparyb stosowany u kobiet w ciąży może powodować uszkodzenie płodu, co wnioskuje się na podstawie jego mechanizmu działania oraz obserwacji u zwierząt. Kobietom w wieku reprodukcyjnym zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w czasie leczenia olaparybem oraz przez 6 miesięcy od zakończenia terapii [30].

Doświadczenia postmarketingowe

Do działań/ zdarzeń niepożądanych, które zidentyfikowano po dopuszczeniu produktu leczniczego Lynparza® do obrotu należała nadwrażliwość objawiająca się wysypką skórą lub zapaleniem skóry. Ponieważ zgłaszanie tych działań niepożądanych jest dobrowolne, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania i związku z zastosowanym leczeniem [30].

Dane z *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [31]

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 9 października 2019 roku zgłoszono bezpośrednio 4 raporty o działaniach/ zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania olaparybu, w tym 3 dotyczące poważanych (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych.

Zestawienie zgłoszonych działań/ zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem olaparybu, zgłoszone bezpośrednio do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 9 października 2019 roku [31].

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego: anemia normocytowa	1
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania: zmęczenie	1
Badania laboratoryjne: zmniejszenie stężenia hemoglobiny	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej: zapalenie wielostawowe	1
Nowotwory: zespół mielodysplastyczny	1

Z kolei, do bazy VigiBase® prowadzonej przez *World Health Organization* (WHO) zgłoszono 3 894 raporty o zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania olaparybu.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań



Tabela 48. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem olaparybu zgłoszone do WHO za pośrednictwem bazy VigiBase® (stan na wrzesień 2019) [31].

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Krwi i układu limfatycznego	984
Kardiologiczne	70
Wady wrodzone i zaburzenia genetyczne	4
Ucha i błędnika	22
Układu endokrynnego	9
Okulistyczne	53
Żołądkowo-jelitowe	1 229
Stany ogólne i reakcje w miejscu podania	1 379
Wątroby i dróg żółciowych	56
Układu immunologicznego	50
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	255
Zranienia i zatrucia	630
Związane z przeprowadzeniem badań u pacjenta	682
Metabolizmu i odżywiania	243
Mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej	259
Nowotwory	552
Układu nerwowego	407
Związane z produktem	8
Psychiatryczne	127
Nerek i dróg moczowych	119
Układu rozrodczego i piersi	20
Układu oddechowego i klatki piersiowej	309
Skóry i tkanki podskórnej	279
Okoliczności socjalne	6
Związane z procedurami chirurgicznymi i medycznymi	30
Naczyniowe	186

14.7.2. INNE ŹRÓDŁA INFORMACJI

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 5 badań pierwotnych [32]-[33], [34]-[35], [36], [37]-[38], [39] oraz przegląd systematyczny z metaanalizą [40], które nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do Analizy klinicznej, niemniej zdecydowano o ich uwzględnieniu w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa olaparybu.

Badania pierwotne

Yonemori i wsp. 2016 [32]-[33]

Celem niniejszego wieloośrodkowego, otwartego badania I fazy (D081BC00001; NCT01813474) było określenie profilu bezpieczeństwa olaparybu podawanego w postaci tabletek w populacji pacjentów narodowości japońskiej z zaawansowanymi nowotworami litymi.

Olaparyb w formie tabletek podawano w pojedynczej dawce 200 mg lub 300 mg w 1. dniu badania, a następnie po 48 godzinach kontynuowano leczenie w schemacie 200 mg/2xdobę lub 300 mg/2xdobę w cyklach 28-dniowych. Początkową dawką było 200 mg/2xdobę (kohorta 1.), którą w przypadku dobrej tolerancji zwiększano do 300 mg/2xdobę (kohorta 2.). Leczenie było określane jako nietolerowane jeśli 2 z 6 chorych w kohorcie doświadczyło toksyczności ograniczającej dawkowanie (ang. *dose-limiting toxicity*; DLT). W kohorcie 3. uwzględniono kolejno chorych dobrze tolerujących najwyższą stosowaną poprzednio dawkę leku tj. 300 mg/2xdobę.

Do badania włączono chorych z wieku ≥ 20 lat z rozpoznaniem zaawansowanych guzów litych, opornych na standardowe terapie lub w przypadku których możliwości leczenia zostały wyczerpane, w stopniu sprawności ogólnej 0-1 według ECOG, prawidłową funkcją narządów oraz szpiku kostnego oraz przewidywaną długością życia ≥ 16 tygodni. Rozpoznanie mutacji *BRCA* nie stanowiło kryterium włączenia pacjentów do badania.

Z grupy 28 pacjentów włączonych początkowo do badania, 23 chorych otrzymało leczenie olaparybem; 4 pacjentów w kohorcie 1. (200 mg/2xdobę), 7 pacjentów w kohorcie 2 (300 mg/2xdobę) oraz 12 chorych w kohocie 3. (300 mg/2xdobę). Łącznie 17,4% chorych miało zdiagnozowanego raka jajnika, 21,7% - raka piersi, 13,0% - raka płuc, a 47,8% - inny rodzaj nowotworu.

Mediana całkowitego czasu leczenia (włączając 48-godzinny „okres wymywania” oraz przerywanie dawkowania) wynosiła 72 dni (zakres: 6-492) w kohorcie 1., 30 dni (zakres: 11-113) w kohorcie 2. oraz 56 dni (zakres: 39-289) w kohorcie 3.

W czasie trwania badania, u żadnego pacjenta nie raportowano toksyczności ograniczającej dawkowanie (DLT), a dawkę 300 mg/2xdobę określono jako dobrze tolerowaną. Należy podkreślić, że nie oceniano tolerancji dawek wyższych niż 300 mg/2xdobę.

W poniższej tabeli zestawiono działania/ zdarzenia niepożądane bez względu na stopień nasilenia, które wystąpiły u >25% chorych oraz działania/ zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia, które wystąpiły u >10% pacjentów.

Tabela 49. Działania/ zdarzenia niepożądane raportowane w otwartym badaniu I fazy (n, %) [32]-[33].

Działanie/ zdarzenie niepożądane	Kohorta 1. (200 mg/2xdobę) N=4		Kohorta 2. (300 mg/2xdobę) N=7		Kohorta 3. (300 mg/2xdobę) N=12	
	Jakiegokolwiek nasilenie	Nasilenie ≥ 3 stopnia	Jakiegokolwiek nasilenie	Nasilenie ≥ 3 stopnia	Jakiegokolwiek nasilenie	Nasilenie ≥ 3 stopnia
Jakiegokolwiek	4 (100,0%)	1 (25,0%)	7 (100,0%)	3 (42,9%)	10 (83,3%)	1 (8,3%)
Nudności	1 (25,0%)	0 (0,0%)	6 (85,7%)	0 (0,0%)	3 (25,0%)	0 (0,0%)
Anemia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (57,1%)	1 (14,3%)	2 (16,7%)	0 (0,0%)
Zmniejszenie apetytu	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (57,1%)	0 (0,0%)	3 (25,0%)	0 (0,0%)

Działanie/ zdarzenie niepożądane	Kohorta 1. (200 mg/2xdobę) N=4		Kohorta 2. (300 mg/2xdobę) N=7		Kohorta 3. (300 mg/2xdobę) N=12	
Zmniejszenie liczby białych krwinek	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (42,9%)	2 (28,6%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)
Zaparcie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)	0 (0,0%)	4 (33,3%)	0 (0,0%)
Biegunka	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)	0 (0,0%)	2 (16,7%)	0 (0,0%)
Niestrawność	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)
Białkomocz	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Złe samopoczucie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)	0 (0,0%)	2 (16,7%)	0 (0,0%)
Zmniejszenie liczby neutrofilów	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)	2 (16,7%)	1 (8,3%)
Niedrożność jelit	1 (25,0%)	1 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (25,0%)	1 (25,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zmniejszenie liczby limfocytów	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Z grupy 23 pacjentów otrzymujących olaparyb, u 21 wystąpiło co najmniej 1 działanie/ zdarzenie niepożądane.

Do najczęściej raportowanych należały: nudności (43,5%), zmniejszenie apetytu (30,4%), anemia (26,1%) oraz zaparcie (26,1%), które obserwowano częściej w przypadku stosowania dawki 300 mg/2xdobę niż dawki niższej (200 mg/2xdobę). W kohorcie 3. nie raportowano żadnych nowych zdarzeń niepożądanych.

Wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego, związanego z zastosowanym leczeniem w ocenie badaczy, obserwowano u 18 pacjentów; najczęściej były to nudności (34,8%), zmniejszenie apetytu (30,4%) oraz anemia (21,7%).

Zmniejszenie liczby białych krwinek lub neutrofilów (13,0% w obu przypadkach) było najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym o nasileniu ≥ 3 . stopnia.

Trzech pacjentów (42,9%) z kohorty 2. doświadczyło działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 . stopnia, które zostały określone jako związane z zastosowanym leczeniem; zmniejszenie liczby białych krwinek, neutrofilów oraz limfocytów (n=1), anemia (n=1) oraz zmniejszenie liczby białych krwinek i neutrofilów (n=1).

W przypadku 2 pacjentów konieczne było przerwanie dawkowania olaparybu ze względu na zmniejszenie liczby płytek krwi (kohorta 2.) oraz zapalenie płuc (kohorta 3.), natomiast 2 pacjentów zakończyło leczenie ze względu na: zmniejszenie liczby neutrofilów oraz białych krwinek związane z zastosowanym leczeniem (n=1) oraz wystąpienie ciężkiej niedrożności jelit (n=1), która nie była związana z terapią olaparybem i stanowiła jedyne ciężkie zdarzenie niepożądane, jakie wystąpiło w czasie trwania badania.

U żadnego pacjenta nie była konieczna redukcja dawki ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. W badaniu nie raportowano także żadnego przypadku zgonu wynikającego z toksyczności leczenia.

W badaniu nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie i związanych z leczeniem zmian parametrów życiowych lub wyników badania EKG, niemniej u 1 pacjenta obserwowano nieznacznie nasilony efekt mielosupresyjny oraz łagodną niewydolność nerek.

Podsumowując, olaparyb stosowany w postaci tabletek w dawce 300 mg/2xdobę w populacji pacjentów narodowości japońskiej był dobrze tolerowany, a profil bezpieczeństwa preparatu pozostawał zgodny z obserwacjami z badań przeprowadzonych w populacji zachodniej dla leku w formie kapsułek [23], [114], [121], [122], a także z wynikami badania Study24 porównującego właściwości farmakokinetyczne i tolerancję olaparybu w postaci tabletek oraz kapsułek [37].

Shammo i wsp., 2018 [34]-[35]

W niniejszych abstraktach konferencyjnych przedstawiono przypadki pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika poddanych terapii olaparybem, u których po raz pierwszy opisano związek między stosowaniem olaparybu a niedoborem kwasu foliowego. Mimo, że w ww. abstraktach nie podano informacji o postaci farmaceutycznej olaparybu (tabletki lub kapsułki) zdecydowano o uwzględnieniu ich w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji.

Spośród 7 zidentyfikowanych pacjentek otrzymujących olaparyb, u 6 stwierdzono umiarkowany lub ciężki niedobór kwasu foliowego w czasie leczenia, w tym u 5 chorych jego poziom był niewykrywalny lub bliski niewykrywalności tj. $\leq 1,6$ ng/ml. W przypadku 3 z 6 pacjentek konieczna była redukcja dawki olaparybu lub przerwanie leczenia w związku z wystąpieniem anemii wymagającej transfuzji krwi, a średni czas od rozpoczęcia terapii olaparybem do nadiru hemoglobiny wynosił 39 dni. U pacjentek rozpoczęto suplementację kwasem foliowym, co wpłynęło kolejno na zwiększenie stężenia folianów w surowicy, zmniejszenie anemii i poprawę tolerancji leczenia olaparybem.

W oparciu o obserwowane przypadki, badacze wykazali, że niedobór kwasu foliowego może wystąpić u większości chorych w czasie kilku tygodni od rozpoczęcia terapii olaparybem, a zidentyfikowanie i leczenie powstałych niedoborów w populacji pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika leczenia może być kluczowe dla poprawy reżimu dawkowania leku oraz tolerancji podtrzymującego leczenia za pomocą olaparybu. Jednocześnie, obserwacje te należy potwierdzić w ramach większych badań klinicznych.

Banerjee i wsp., 2015 [36]

W niniejszym abstrakcie przedstawiono częstość występowania i nasilenia nudności oraz wymiotów w czasie stosowania olaparybu:

- w postaci kapsułek w dawce 400 mg/2xdobę, na podstawie badania II fazy o akronimie Study19 obejmującego pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika,
- w postaci tabletek w różnych dawkach (200-400 mg/1-3xdobę, w celu oszacowania najbardziej odpowiedniej dawki leku do dalszych badań), na podstawie badania I fazy o akronimie Study24, w którym uwzględniono pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika lub rakiem piersi.

Tabela 50. Profil występowania i nasilenie nudności oraz wymiotów u pacjentek biorących udział w badaniach Study19 oraz Study24 (n, %) [36].

Parametr	Nudności	Wymioty
Badanie kliniczne Study19 KAPSUŁKI, N=136 pacjentów		
Liczba pacjentów raportujących epizod	96 (71%)	46 (34%)
- nasilenie 1. stopnia	73 (54%)	29 (21%)
- nasilenie 2. stopnia	20 (15%)	14 (10%)
- nasilenie 3. stopnia	3 (2%)	3 (2%)
Ciężkie działania niepożądane	0 (0%)	1 (1%)
Przerwanie dawkowania	7 (5%)	11 (8%)
Redukcja dawki	5 (4%)	4 (3%)
Wyleczenie	73 (76%)	46 (100%)
Mediana czasu trwania dolegliwości [miesiące]	2,7	0,1
Zakończenie leczenia z powodu nudności lub wymiotów	1 (1%)	0 (0%)
Badanie Study24* TABLETKI, N=65 uzupełnionych kwestionariuszy		
Liczba pacjentów raportujących epizod	38	29
- nasilenie 1. stopnia	27	21
- nasilenie 2. stopnia	11	3
- nasilenie 3. stopnia	0	4
- nie podano stopnia nasilenia	0	1
Liczba epizodów w czasie 24 godzin:		
- 1-2	Nie raportowano	17
- 3-5		4
- ≥6		2
- brak danych		6
Rozpoczęcie epizodów:		
- przed przyjęciem dawki leki	3	3
- po przyjęciu dawki leku		
0-1 godz.	8	7
1-4 godz.	9	7
4-8 godz.	7	3
8-12 godz.	6	5
brak danych	5	4
Zakończenie leczenia z powodu nudności lub wymiotów	0	1

*Niektórzy pacjenci mieli wiele początkowych epizodów nudności, stąd wypełniło kilka kwestionariuszy. Wartości z badania Study24 dotyczą tylko liczby pacjentów. Nie wszystkie kwestionariusze były w pełni uzupełnione.

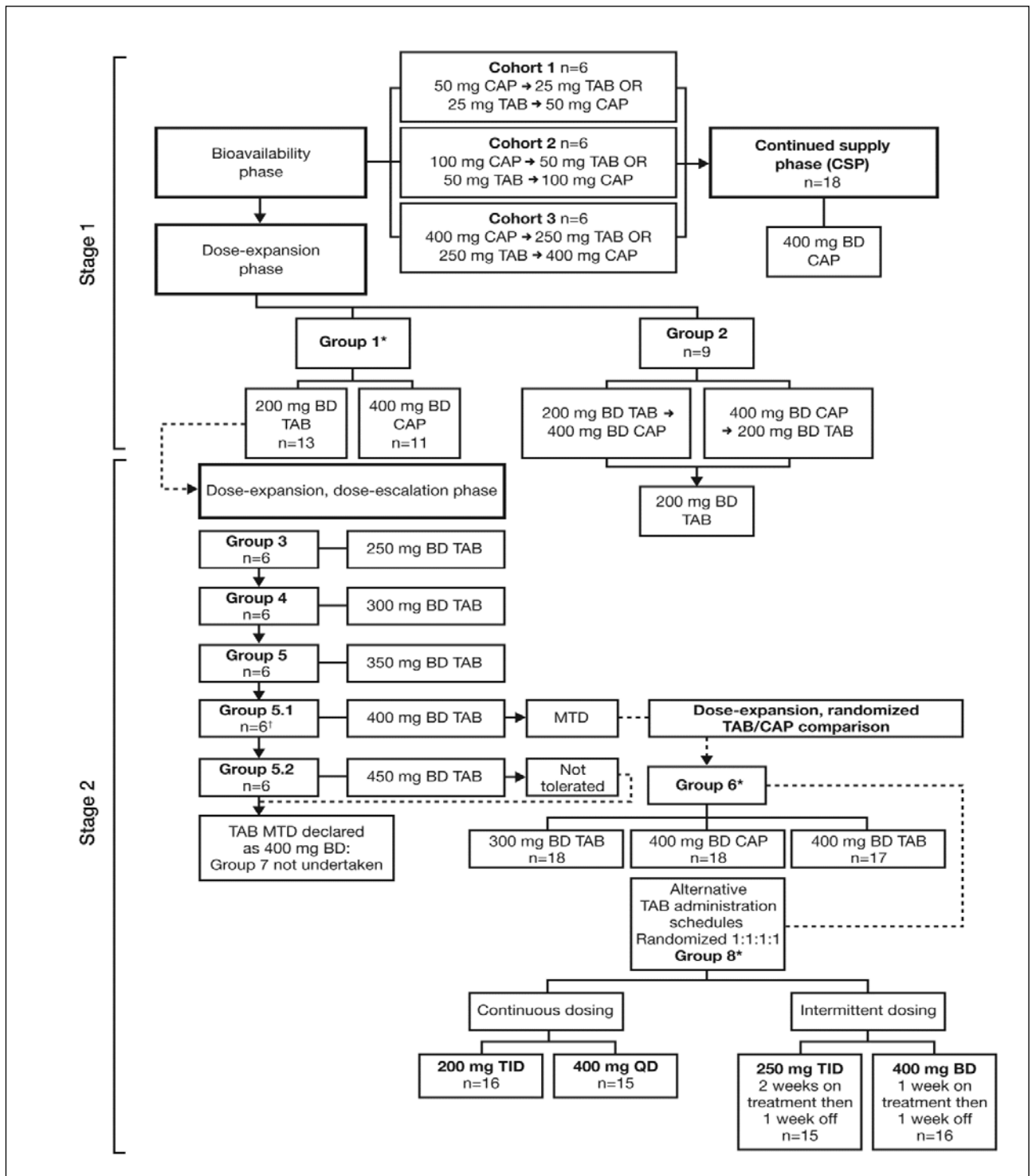
Niezależnie od postaci leku, nudności oraz wymioty raportowane w badaniach charakteryzowały się ogólnie małym nasileniem (1. stopnia). W badaniu klinicznym Study19 nudności oraz wymioty były najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi o nieznacznym stopniu nasilenia. Działania te ustępowały z czasem i rzadko prowadziły do konieczności modyfikacji dawkowania olaparybu; tylko w

jednym przypadku wiązały się z przerwaniem leczenia. Z kolei, nudności i wymioty raportowane w badaniu Study24 były dobrze kontrolowane za pomocą standardowych, doustnych leków przeciwwymiotnych (m.in. domperidonu lub metoklopramidu).

Mateo i wsp., 2016 (badanie o akronimie Study24) [37]-[38]

W niniejszym wielośrodkowym i wieloetapowym otwartym badaniu I fazy o akronimie Study24 porównywano właściwości farmakokinetyczne dwóch postaci farmaceutycznych olaparybu: kapsułek i tabletek oraz oceniano tolerancję różnych dawek olaparybu w postaci tabletek u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi, w celu określenia optymalnej strategii dawkowania nowej postaci leku jaką były tabletki powlekane (Schemat 3).

Kohorty pacjentów był sekwencyjnie włączane do 2 faz badania: faza 1. dotyczyła oceny biodostępności i porównania właściwości farmakokinetycznych olaparybu w postaci kapsułek oraz tabletek w 3 kohortach, natomiast w fazie 2. określano optymalne dawkowanie olaparybu w postaci tabletek oraz tolerancję różnych schematów dawkowania leku w kohortach pacjentek z rakiem jajnika lub rakiem piersi oraz mutacjami *BRCA*.



Schemat 3. Schemat wieloetapowego badania I fazy o akronimie Study24; BD – 2x/dobę; CAP – olaparyb w postaci kapsułek twardej; MTD – maksymalna tolerowana dawka; TAB – olaparyb w postaci tabletek powlekanych, TID – 3x/dobę [37].

W latach 2008-2012, do badania włączono 210 pacjentów (87%), z których 196 otrzymało leczenie olaparybem. Do fazy 1. włączono 27 chorych, a do fazy 2. – 183 pacjentów.

Do grup 1. oraz 6 włączono wyłącznie pacjentki z rakiem jajnika lub rakiem piersi oraz mutacją *BRCA1/2*. Grupę 8. ograniczono do pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, potwierdzoną mutacją *BRCA* oraz co najmniej 1 mierzalną zmianą nowotworową.

W fazie *dose-escalation* dla olaparybu w postaci tabletek, dawka 450 mg/2xdobę została określona jako nietolerowana; anemia o nasileniu 3. stopnia wystąpiła u 50% chorych, a trombocytopenia lub neutropenia 3. stopnia u 17%; łącznie u 83% pacjentów konieczna była redukcja dawki. Dawka 400 mg/2xdobę została zdefiniowana jako maksymalna tolerowana dawka (MTD) olaparybu w tabletkach.

W obu fazach *dose-escalation* oraz *dose-expansion*, do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały nudności i wymioty obserwowane odpowiednio u 84% oraz 80% chorych w grupie 1. oraz grupach 3-6. Częstość występowania anemii oraz trombocytopenii o 3. lub 4. stopniu nasilenia była wyższa w przypadku stosowania dawki 400 mg/2xdobę w porównaniu do dawki 300 mg/2xdobę (odpowiednio: 30% vs 22% oraz 18% vs 0%).

W grupie 6. wśród grupie 18 pacjentów zrandomizowanych do stosowania olaparybu w kapsułkach w zarejestrowanej dawce 400 mg/2xdobę, raportowano anemię u 33% pacjentów, w tym 4 przypadki (22%) miały nasilenie ≥ 3 . stopnia, nudności o nasileniu 1. lub 2. stopnia u 83% chorych, a wymioty u 28% chorych, w tym u 1 chorej (5,6%) o nasileniu 3. stopnia.

W fazie *dose-expansion* 8 pacjentów trwale przerwało stosowanie olaparybu w różnych dawkach z powodu działań niepożądanych. Łącznie raportowano 7 zgonów, z których wszystkie były związane z pierwotną chorobą, a 3 przypadki dodatkowo z współistniejącymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (zapalenie płuc o etiologii *Pneumocystis carinii*, krwotok w obrębie jamy brzusznej oraz niedrożność jelita cienkiego). Zakażenie *Pneumocystis carinii* zostało określone jako wtórne do pancytopenii, i ocenione przez badaczy jako związane z zastosowanym leczeniem.

Uwzględniając wszystkich pacjentów, którzy otrzymali olaparyb w dawce 300 mg lub 400 mg/2xdobę w czasie fazy *dose-escalation* oraz w randomizowanej fazie *dose-expansion*, odpowiednio u 7 z 24 (29,2%) oraz 14 z 23 (61%) chorych konieczna była co najmniej 1 redukcja dawki z powodu działań niepożądanych, głównie toksyczności żołądkowo-jelitowej, zmęczenia oraz anemii.

Sześciu pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie olaparybem w tabletkach za pomocą dawki 400 mg/2xdobę wymagało ≥ 2 zmniejszenia dawki, najczęściej w czasie pierwszych 2 cykli leczenia w porównaniu chorych przyjmujących inne dawki leku w tabletkach lub olaparyb w kapsułkach.

W ramach grupy 8., mediana czasu leczenia u pacjentek z rakiem jajnika otrzymujących olaparyb w tabletkach w dawce 400 mg/2xdobę wynosiła 212 dni, niemniej mediana czasu, podczas którego chore otrzymywały rzeczywistą początkową dawkę leku przed jej modyfikacją (redukcją) wynosiła tylko 51 dni.

W grupie 8. uwzględniono pacjentki z wyższym wyjściowym poziomem hemoglobiny, stąd też obserwowano niższą częstość występowania anemii (12 przypadków; 19,4%) w porównaniu z chorymi we wcześniejszych kohortach (grupa 1. oraz 6. – 22/62; 34,4%). Odpowiednio 3 (9,6%) oraz 2 (6,4%)

przypadki anemii o nasileniu 3. stopnia raportowano w kohorcie poddanej przerywanemu dawkowaniu oraz ciągłemu dawkowaniu.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych w grupie 8. należały nudności oraz wymioty, raportowane odpowiednio u 82% oraz 68% chorych. Schemat przerywanego dawkowania olaparybu w dawce 400 mg/2xdobę wiązał się z wystąpieniem wymiotów o nasileniu 3. stopnia u 3 z 16 pacjentek (18,8%), podczas gdy tylko 1 taki przypadek raportowano w każdym z innych schematów dawkowania (6-7%). Co więcej, podawanie olaparybu w dawce 400 mg/2xdobę w schemacie przerywanym wiązało się z najwyższą liczbą pacjentek, które wymagały redukcji dawki z powodu działań niepożądanych (37,5%) w porównaniu z innymi schematami dawkowania leku (6,7-18,8%).

Podsumowując, wyniki wieloetapowego badania fazy I o akronimie Study24 wykazały, że ekspozycja na olaparyb w tabletkach stosowany w dawce ≥ 300 mg/2xdobę jest większa niż u pacjentów stosujących lek w kapsułkach w zarejestrowanej dawce 400 mg/2xdobę.

W fazie *dose-escalation*, dawkę olaparybu w tabletkach wynoszącą 400 mg/2xdobę określono jako najwyższą tolerowaną dawkę (MTD) w oparciu o hematologiczną toksyczność obserwowaną przy dawce 450 mg/2xdobę.

Ponieważ liczba pacjentów uwzględnionych w ww. fazie badania była mała, w celu lepszego oszacowania tolerancji leczenia przeprowadzono porównanie (poprzedzone randomizacją) między: olaparybem w dawce 300 mg/2xdobę w tabletkach (najniższa dawka leku w tabletkach wywołująca ekspozycję porównywalną do zarejestrowanej, rekomendowanej dawki w kapsułkach), olaparybem w dawce 400 mg/2xdobę w tabletkach (zdefiniowanej jako MTD) oraz oryginalnym schematem podawania olaparybu w postaci kapsułek w dawce 400 mg/2xdobę.

Częstość występowania anemii, toksyczności żołądkowo-jelitowej oraz konieczności redukcji dawki w wyniku stosowania olaparybu w tabletkach w dawce 400 mg/2xdobę w randomizowanej fazie *dose-expansion*, potwierdziły, że dawkowanie to nie było optymalnie tolerowane w populacji pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika lub rakiem piersi. Dawka 300 mg/2xdobę była lepiej tolerowana niż dawki wyższe przy takiej samej aktywności przeciwnowotworowej.

Dodatkowo, schematy przerywanego dawkowania olaparybu nie poprawiły tolerancji leczenia ani jego skuteczności względem ciągłego podawania leku w dawce 300 mg/2xdobę.

Na podstawie wyników badania Study24, rekomendowaną dawką olaparybu w postaci tabletek powlekanych do oceny w ramach badań klinicznych III fazy była dawka 300 mg/2xdobę (2 tabletki po 150 mg/2xdobę), co umożliwiło zmniejszenie ilości przyjmowanego leku z 16 kapsułek do 4 tabletek na dobę [37]-[38].

Molife i wsp., 2012 [39]

W niniejszym abstrakcie zestawiono wstępne wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania olaparybu w postaci kapsułek oraz tabletek, w ramach 2 faz rozszerzonego dawkowania (ang. *dose-expansion*; DE) w badaniu Study24.

W badaniu uwzględniono pacjentki z rakiem jajnika lub rakiem piersi oraz mutacjami w *BRCA1/2*, które przydzielono losowo do grup otrzymujących olaparyb: dawce 200 mg/2xdobę (tabletki) lub 400 mg/2xdobę (kapsułki) [faza DE1] lub w dawce 300 mg lub 400 mg/2xdobę (tabletki) lub w dawce 400 mg/2xdobę (kapsułki) [faza DE2].

Łącznie do fazy DE1 włączono 24 pacjentki: 15 chorych z rakiem jajnika oraz 9 chorych z rakiem piersi, natomiast w fazie DE2 uwzględniono 53 pacjentki, w tym 38 chorych z rakiem jajnika oraz 15 chorych z rakiem piersi.

Grupy były dobrze zbilansowane pod względem wieku, statusu mutacji *BRCA* oraz typu histologicznego nowotworu.

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze dane z zakresu tolerancji zastosowanego leczenia w każdej z kohort pacjentów w czasie 8 tygodni.

Tabela 51. Profil bezpieczeństwa olaparybu podawanego w postaci tabletek i kapsułek w badaniu Study24 (n, %) [39].

Parametr n (%)	DE1		DE2		
	200/2xdobę TABLETKI N=13	400/2xdobę KAPSUŁKI N=11	300/2xdobę TABLETKI N=18	400/2x dobę TABLETKI N=16	400/2xdobę KAPSUŁKI N=18
Nudności o nasileniu 3-4 stopnia	0 (%)	0 (%)	0 (%)	2 (13%)	0 (%)
Zmęczenie o nasileniu 3-4 stopnia	0 (%)	0 (%)	3 (17%)	1 (6%)	0 (%)
Biegunka o nasileniu 3-4 stopnia	0 (%)	0 (%)	2 (11%)	0 (%)	0 (%)
Anemia	0 (%)	0 (%)	4 (22%)	4 (25%)	1 (6%)
Transfuzje krwi	0 (%)	0 (%)	5 (28%)	7 (44%)	2 (11%)
Redukcja dawki	2 (15%)	1 (9%)	4 (22%)	10 (63%)	3 (17%)
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	0 (%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)

Przedstawione dane sugerowały, że tolerancja olaparybu podawanego w postaci tabletek w zakresie 200-400 mg/2xdobę jest zależna od dawki.

Przegląd systematyczny z metaanalizą

Liu i wsp., 2018 [40]

Celem niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą było oszacowanie ryzyka wystąpienia wybranych działań niepożądanych o charakterze żołądkowo-jelitowym (nudności, wymiotów, biegunki oraz zaparcia) związanych z zastosowaniem inhibitorów PARP w leczeniu pacjentek z rakiem jajnika.

Przeszukano bazy danych, m.in. *PubMed*, *Web of Science* oraz *Cochrane* za pomocą słów kluczowych: *PARPis*, *olaparib*, *veliparib*, *niraparib*, *rucaparib*, *ovarian cancer*. Do analizy włączono tylko prospektywne badania II lub III fazy oraz protokoły rozszerzonego dostępu, w których uwzględniono pacjentki z rakiem jajnika otrzymujące preparaty z grupy inhibitorów PARP w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi leczeniem przeciwnowotworowym, bez względu na zastosowaną dawkę i częstość podawania. Dodatkowych badań poszukiwano przeglądając listy bibliograficzne najnowszych zidentyfikowanych metaanaliz.

Do analizy nie włączono badań I fazy ze względu na duże zróżnicowane w zakresie dawkowania leków między badaniami, jak i mało liczne populacje pacjentów.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 240 potencjalnie przydatnych publikacji, z których, w wyniku selekcji, 12 badań klinicznych spełniło kryteria włączenia do metaanalizy, w tym 3 badania fazy III oraz 9 badań fazy II, w których uwzględniono łącznie 2286 pacjentek.

Siedem spośród 12 uwzględnionych badań klinicznych dotyczyło zastosowania olaparybu: Audeh 2010 (400 mg/2xdobę), Gelmon 2011 (400 mg/2xdobę), Kaye 2012 (200 mg/2xdobę vs pegylowana liposomalna doksorubicyna), Ledermann 2012 (400 mg/2xdobę vs placebo), Liu 2014 (400 mg/2xdobę), Domchek 2016 (400 mg/2xdobę), Pujade-Lauraine 2017 (300 mg/2xdobę vs placebo). Tylko badanie Pujade-Lauraine 2017 dotyczyło zastosowania olaparybu w formie tabletek powlekanych w analizowanej dawce.

Do innych inhibitorów PARP ocenianych w uwzględnionych badaniach należały: weliparyb (1 badanie II fazy), iniparyb (1 badanie II fazy), niraparyb (1 badanie III fazy) i rukaparyb (2 badania II i III fazy).

Ogólną częstość występowania wybranych działań niepożądanych oceniano u pacjentów otrzymujących inhibitory PARP w monoterapii. Spulowane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Częstość występowania nudności, wymiotów, biegunki i zaparcia w badaniach włączonych do metaanalizy [40].

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia	Liczba badań	Liczba zdarzeń/ Liczba pacjentów	Częstość występowania % [95% CI]
Nudności	jakikolwiek	12	1225/1727	68,8% [63,5; 73,6]
	3-4	12	53/1727	3,4% [2,6; 4,5]
Wymioty	jakikolwiek	10	611/1669	36,2% [30,9; 41,8]

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań



	3-4	10	39/1669	2,0% [1,4; 3,0]
Biegunka	jakikolwiek	11	433/1677	25,3% [21,2; 29,8]
	3-4	11	21/1677	1,7% [1,0; 3,0]
Zaparcie	jakikolwiek	9	476/1566	25,3% [17,9; 34,5]
	3-4	9	16/1566	1,4% [0,9; 2,3]

Dla działań niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia w metaanalizie zastosowano model efektów losowych (istotna heterogeniczność); dla działań niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia zastosowano model efektów stałych.

Nudności stanowią najczęstsze działanie niepożądane w czasie leczenia za pomocą inhibitorów PARP (68,8%), jakkolwiek częstość występowania nasilonych nudności tj. 3 lub 4 stopnia była niska i wynosiła 3,4%.

W metaanalizie uwzględniono tylko badania RCT, a więc dotyczące zastosowania: olaparybu (3 badania), niraparybu (1 badanie) i rukaparybu (1 badanie) w grupie badanej oraz placebo (4 badania) i pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (1 badanie) w grupie kontrolnej.

Tabela 53. Oszacowane ryzyko wystąpienia nudności, wymiotów, biegunki lub zaparcia w czasie stosowania inhibitorów PARP [40].

Działanie niepożądane	Zdarzenia w grupie badanej	Zdarzenia w grupie kontrolnej	RR [95% CI]	Wartość p
Jakikolwiek stopień nasilenia (1-4)				
Nudności	830/1137	228/628	2,00 [1,79; 2,24]	<0,001
Wymioty	400/1137	103/628	2,12 [1,75; 2,58]	<0,001
Biegunka	299/1137	137/628	1,20 [1,01; 1,44]	0,044
Zaparcie	353/1137	126/628	1,26 [0,88; 1,80]	>0,05
Nasilenie ≥3 stopnia				
Nudności	36/1137	5/628	3,74 [1,50; 9,36]	0,005
Wymioty	31/1137	6/628	2,81 [1,17; 6,74]	0,02
Biegunka	8/1137	9/628	0,56 [0,22; 1,43]	0,23
Zaparcie	11/1137	6/628	0,92 [0,34; 2,49]	0,87

Dla wszystkich działań niepożądanych, za wyjątkiem zaparcia zastosowano model efektów stałych.

Wyniki metaanalizy w oparciu o dane z 5 randomizowanych badań klinicznych wskazały, że leczenie za pomocą inhibitorów PARP wiąże się z podwyższonym ryzykiem toksyczności o charakterze żołądkowo-jelitowym. W przypadku działań niepożądanych o nasileniu 3 lub 4 stopnia, istotne statystycznie różnice między grupami raportowano tylko odnośnie występowania nudności lub wymiotów.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań



14.8. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie SOLO1 [1]-[8].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja centralna, blokowa, ze stratyfikacją ze względu na odpowiedź po chemioterapii opartej na związkach platyny (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem internetowego lub interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; nie opisano metody zamaskowania
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: dodatkowa ocena pierwszorzędowego punktu końcowego przez niezależny centralny panel ekspertów.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane; część chorych nadal pozostaje monitorowana w celu oszacowania przeżycia całkowitego.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Tabela 55. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie SOLO2 [9]-[22].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja komputerowa (program <i>Global Randomisation System</i>) centralna, ze stratyfikacją ze względu na odpowiedź po chemioterapii opartej na związkach platyny oraz okres wolny od terapii opartej na związkach platyny – PFI (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: dodatkowa ocena pierwszorzędowego punktu końcowego przez niezależny centralny panel ekspertów.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań



Kategoria	Decyzja	Komentarz
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Tabela 56. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie Study19 [23]-[27].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja centralna, ze stratyfikacją ze względu na PFI, odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny oraz pochodzenie etniczne (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: retrospektywna ocena wyników badań obrazowych tomografii komputerowej guza w celu stwierdzenia progresji choroby lub jej braku przez niezależny centralny panel ekspertów.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

14.9. OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 57. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE: [32]-[33]; [37]-[38].

Pytanie		Yonemori i wsp., 2016 [32]-[33]	Mateo i wsp., 2016 - Study24 [37]-[38]^
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*
		Wybrana z odmiennej populacji	
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	
		Raportowanie przez samego chorego	
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*
Nie			
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na___(podać najbardziej istotny czynnik):	Zastosowanie leku w innej dawce
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	Zastosowanie leku w innej dawce
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
		Brak opisu	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*/-
		Nie	*/-
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych	
		Brak informacji	

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

^ jedna z faz *dose-expansion* w badaniu Study24 była randomizowana.

14.10. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 58. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*: Liu 2018 [40]; Ma 2019 [41], Guo 2018 [42].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Liu 2018 [40]	Ma 2019 [41]	Guo 2018 [42]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p>TAK, jeśli jest zawarta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p>Opcjonalnie (rekomendowane):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p>Częściowo TAK, jeśli:</p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p>TAK, jeśli:</p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p>TAK, jeśli jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	TAK NIE	Brak danych	TAK	Brak danych
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p>TAK, jeśli jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Liu 2018 [40]	Ma 2019 [41]	Guo 2018 [42]
	(≥80%); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków				
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	TAK	Częściowo TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	Częściowo TAK	TAK	Częściowo TAK
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględnio no jedynie badania RCT	Uwzględnio no jedynie badania RCT	Uwzględnio no jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <p><i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></p>	TAK NIE	NIE	TAK	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Liu 2018 [40]	Ma 2019 [41]	Guo 2018 [42]
	<p>Dla badań nie-RCT: <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	TAK	NIE
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE	NIE	TAK	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	TAK	TAK
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<p><u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.</p>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Liu 2018 [40]	Ma 2019 [41]	Guo 2018 [42]
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań				
	UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań	WYSOKA			
	NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań	UMIARKOWANA NISKA	KRYTYCZ NIE NISKA	NISKA	KRYTYCZ NIE NISKA
	KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań	KRYTYCZNIE NISKA			
	** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:				

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

14.11. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 59. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyką skali/ kwestionariusza
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 4.	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych 1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: ciężkie działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane zakończone śmiercią. Źródło: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf .
Kwestionariusz Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)	Ogólny formularz FACT zawiera 27 pytań dotyczących 4 obszarów jakości życia: dobrostanu fizycznego, społecznego lub rodzinnego, emocjonalnego i czynnościowego. Nasilenie poszczególnych cech w ciągu ostatniego tygodnia jest oceniane przez chorego w 5-stopniowej skali opisowej (od braku w ogóle do bardzo znacznego), a poszczególnym stopniom są przypisywane punkty (0–4). Kwestionariusz FACT-O (<i>ovarian</i>) stanowi modyfikację ogólnego formularza dostosowaną do oceny jakości życia chorych z rakiem jajnika i uzupełnioną o specyficzne dla danego nowotworu aspekty życia. Źródło: http://www.facit.org/facitorg/questionnaires
Kwestionariusz Euro-QoL-5D (EQ-5D)	Kwestionariusz oceny jakości życia <i>EuroQoL-5D</i> (EQ-5D) obejmuje 2 części: A. opisową, która obejmuje ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem w następujących kategoriach: 1 – zdolność poruszania się, 2 – samoopieka, 3 – zwykłe czynności, 4 – ból i dyskomfort, 5 – niepokój i przygnębienie. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie. B. wizualną skalę analogową (EQ-VAS), za pomocą której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia. Źródło: https://euroqol.org/

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań



Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza		
Skala sprawności wg Zubroda/WHO/ECOG	Stopień	Charakterystyka	
	0	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.	
	1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.	
	2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.	
	3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.	
	4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.	
	5	Zgon.	
	WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World health Organization</i>), ECOG – ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> .		
	[Źródło: http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/]		
Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST v. 1.1.	Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne)		
	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka	
	Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm	
	Odpowiedź częściowa (CR; ang. <i>partial response</i>)	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym	
	Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD	
	Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany	
	Kategorie odpowiedzi na leczenie zmian niemierzalnych na podstawie kryteriów RECIST 1.1.		
	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka	
	Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych*	
	Nie-CR i nie-PD	obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych ^a	
Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)	wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych		
*Gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenie markerów nowotworowych.			
Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1.			
Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź
CR	CR	Nie	CR
CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	Nie	PR
PR	Nie-PD	Nie	PR
SD	Nie-PD	Nie	SD
PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie	PD
Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak	PD
CR – całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>), PR – częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>), SD – stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>), PD – progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>).			
[Źródło: Płuzański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. <i>Journal of Oncology</i> 2014; 64(4): 331–335.]			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań



14.12. TABELE POMOCNICZE

Tabela 60. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 61. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [172].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań



Kategoria	Opis	Komentarz
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 62. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [189].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 63. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
Wybor badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)^^^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana	
	Brak opisu	
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zaktórających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezweryfikowanej dokumentacji medycznej
		Brak opisu
	Tak	

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań



Pytanie		
Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Nie	
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach	
	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 64. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [176].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p>TAK, jeśli jest zawarta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p>Opcjonalnie (rekomendowane):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p>Częściowo TAK, jeśli:</p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p>TAK, jeśli:</p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p>TAK, jeśli jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	TAK NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p>TAK, jeśli jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	TAK NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia?	<p>Częściowo TAK, jeśli:</p>	TAK Częściowo TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
[Kluczowa domena]	<ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK Częściowo TAK NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i> 	TAK NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analazy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań ** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 65. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: [REDAKOWANE]

Szczegóły badania
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:
Ocena badania:
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:
Uczestnicy
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:
Kryteria włączenia pacjentów do badania:

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań



Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA*. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań



14.13. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIU REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie <i>BRCA</i> . Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[REDACTED]
Tytuł Analizy klinicznej:	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u chorych z zaawansowanym, nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie <i>BRCA</i> . Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.
Autor/ autorzy Analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 01.10.2019 <u>Analiza kliniczna:</u> 28.09.2019

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	<p><u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: wrzesień 2019)</p> <p><u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 25.09.2019)</p>
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4.
2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 14.1.
2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4. • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4. • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4. • metodyki badań: rozdz. 2.4.
2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 8.
3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 9 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz.2. • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3.; rozdz. 9 (Dyskusja).
4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:	
4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 5. oraz 6.; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 4.
4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1.3.
4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 14.1.

<p>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1.3.; 14.2.</p>
<p>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5., 6.; rozdz. 14.4. • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.,6.; rozdz. 14.4. • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5., 6.; rozdz. 14.4. • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5., 6.; rozdz. 14.4. • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5., 6.; rozdz. 14.4. • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5., 6.; rozdz. 14.4. • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.,6.; rozdz. 14.4. • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5., 6.; rozdz. 14.4.
<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5., 6.</p>
<p>4.7. informacja na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 7., rozdz. 14.7.</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Tak, względem braku aktywnego leczenia podtrzymującego</p>
<p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.</p>
<p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: nie dotyczy.</p>

14.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie <i>BRCA</i> . Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	28.09.2019

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 14.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 14.1.; protokół w Aneksie (14.12. Tabele pomocnicze)
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMBASE?</i>	Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 14.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukiwanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, 	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 14.1.

<ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 14.1.1 i rozdz. 14.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategię różniącą się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i> 	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.6.; brak badań odzwierciedlających rzeczywistą praktykę kliniczną, spełniających kryteria włączenia do analizy
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 14.1.3.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.11.; rozdz. 14.12.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).

<i>stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 14.8.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 14.9.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 14.10.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Rozdz. 8.; rozdz. 14.5.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej ?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5., 6.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 14.12 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6 (opisowe zestawienie); Streszczenie (tabelaryczne zestawienie).
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.

<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Nie; przeciwwskazanie
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. <i>mixed treatment comparison</i>), • metodę Bayesa, • metaanalizę sieciową metodą Lumley'a (ang. <i>Lumley network metaanalysis</i>), • metaregresję. 	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednio pogrubić:</i> <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. <i>naive comparison</i>), • porównanie z danymi historycznymi (ang. <i>benchmarking with historical controls</i>), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>). 	Nie dotyczy.
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i</i>	Nie dotyczy.

<i>niewzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5.2, 6.2., rozdz. 7.1.
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5.2, 6.2., rozdz. 7.1., rozdz. 14.7.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 7., rozdz. 14.7.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 7., rozdz. 14.7.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Tak, dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozszerzono na inne wskazania
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Nie dotyczy
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.

<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Dodatkowo rozdz. 7., rozdz. 14.8.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.