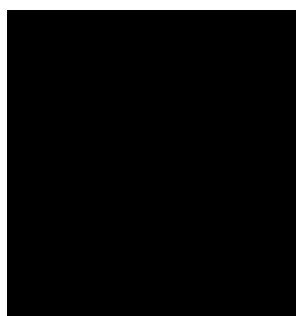




**LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE)
W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM
DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM,
[REDAKTOR]
GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI
BRCA1/2, U KTÓRYCH NIE WYSTĄPIŁA PROGRESJA PO
LECZENIU ZWIĄZKAMI PLATYNY
W RAMACH I LINII CHEMIOTERAPII**

ANALIZA KLINICZNA (AK) – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ



Kraków, luty 2021- maj 2021

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
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
STRESZCZENIE	8
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	14
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	14
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	14
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	15
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	16
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	17
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	19
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	20
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	21
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	24
2.9. SYNTEZA DANYCH	25
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	27
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	33
4.1. WSTĘP	33
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	34
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W MONOTERAPII W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI, Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI <i>BRCA1/2</i>	36
5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W MONOTERAPII W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM, ██████████ GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI, Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI <i>BRCA1/2</i> , U KTÓRYCH NIE WYSTĄPIŁA PROGRESJA CHOROBY PO LECZENIU ZWIĄZKAMI PLATYNY.....	40
5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W MONOTERAPII W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM, ██████████ GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI, Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI <i>BRCA1/2</i> , U KTÓRYCH NIE WYSTĄPIŁA PROGRESJA CHOROBY PO LECZENIU ZWIĄZKAMI PLATYNY.....	71
5.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W MONOTERAPII W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM, ██████████ GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI, Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI <i>BRCA1/2</i> , U KTÓRYCH NIE WYSTĄPIŁA PROGRESJA CHOROBY PO LECZENIU ZWIĄZKAMI PLATYNY	79
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	83
6.1. DODATKOWA ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU NA PODSTAWIE BADAŃ NIESPEŁNIAJĄCYCH KRYTERIÓW WŁĄCZENIA	87
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU	90
7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU	90
8. DYSKUSJA.....	93
9. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	103
10. WNIOSKI KOŃCOWE.....	106
11. BIBLIOGRAFIA.....	108
12. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW.....	113
13. ANEKS	116

13.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	116
13.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	124
13.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	124
13.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	125
13.5.	WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU	131
13.6.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT).....	143
13.7.	OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS	143
13.8.	OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH WEDŁUG NICE	143
13.9.	OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	146
13.10.	TABELE POMOCNICZE.....	149
13.11.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU	155
13.12.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	158

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
ALP	Fosfataza alkaliczna
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
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>
DCO	ang. <i>Data cutoff</i> ; Graniczny dzień zbierania danych
DDR	ang. <i>DNA damage repair</i> ; Mechanizm naprawy uszkodzeń DNA
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
FOLFIRINOX	Schemat chemioterapii z zastosowaniem: oksaliplatyny, irynotekanu, folinianu wapnia, fluorouracylu
FOLFOX	Schemat chemioterapii z zastosowaniem: oksaliplatyny, leukoworyny, fluorouracylu

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
GEMOX	Schemat chemioterapii: gemcytabina + oksaliplatyna
GGN	Górna granica normy
GHS	ang. <i>Global Health Status</i> ; Globalny stan zdrowia
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Ryzyko względne
HRR	ang. <i>Homologous recombination</i> ; 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
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa
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
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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
PP	ang. <i>Percentage points</i> ; Punkty procentowe
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
QA-PFS	ang. <i>Quality-adjusted progression-free survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby skorygowany o jakość
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
TDT	ang. <i>Time to discontinuation of treatment</i> ; Czas do przerwania leczenia
TFST	ang. <i>Time to first subsequent therapy or death</i> ; Czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu
TSCMD	ang. <i>Time to sustained clinically meaningful deterioration</i> ; Czas do trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia
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
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb w formie tabletek powlekanych), stosowanego w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

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

(P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii;

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podawanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (100 mg, 150 mg) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) Lynparza®;

(C) komparator (refundowaną interwencję alternatywną), którym będzie obserwacja wraz z najlepszą opieką wspomagającą (ang. *best supportive care*; BSC);

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (czas przeżycia wolny od progresji choroby, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, wskaźnik kontroli choroby, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas przeżycia całkowitego, jakość życia warunkowana stanem zdrowia, czas do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu, czas do rozpoczęcia pierwszej/ drugiej kolejnej terapii) oraz profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń/działań niepożądanych, zdarzeń/działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia, trwałego przerwania leczenia/ rezygnacji z udziału w badaniu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych, zmiany sposobu dawkowania leków z powodu zdarzeń/działań niepożądanych, zgonu z powodu zdarzeń/działań 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 [54];
- 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 [50], 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 [52] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [53];
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji oraz badania o niższej wiarygodności,
- 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 z grupą kontrolną);
- 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 POLO, w którym oceniano efekty kliniczne olaparybu stosowanego w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii [1]-[14];
- 1 raport przypadków [17];
- publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa olaparybu: ChPL Lynparza® [18], streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla ogółu społeczeństwa (EPAR) [19], ulotkę dla produktu Lynparza® opublikowaną przez *Food and Drug Administration* (FDA) [20], dane z *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [21].

W niniejszym opracowaniu uwzględniono również wyniki badań o niższej wiarygodności niespełniających predefiniowanych kryteriów włączenia, niemniej zdecydowano o ich opisanie w uzupełniającej analizie: badanie koszykowe II fazy [15] i retrospektywne badanie obserwacyjne [16].

WYNIKI:

Skuteczność kliniczna

Wyniki badania RCT o akronimie POLO [1]-[14] wykazały, że stosowanie olaparybu w dawce 300 mg/2x dobę względem placebo, w leczeniu podtrzymującym po 1. linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki wiązało się z istotnym klinicznie i:

- istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,6 miesiące mediany czasu przeżycia wolnego od progresji i redukcją ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 47% w ocenie centralnej niezależnej komisji (DCO1: 7,4 vs 3,8 miesiąca; HR=0,53; 95% CI: 0,35; 0,82; p=0,004);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 3 miesiące mediany czasu przeżycia wolnego od progresji i redukcją ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 51% w ocenie badaczy (DCO2: 6,7 vs 3,7 miesiąca; HR=0,49; 95% CI: 0,33; 0,73; p=0,0004);
- ponad 2-krotnie większym odsetkiem pacjentów wolnych od progresji w 6., jak i 24. miesiącu od rozpoczęcia leczenia (odpowiednio: 53,0% vs 23,0%; 22,1% vs 9,6%);
- ponad 4-krotnie wyższym odsetkiem pacjentów wolnych od progresji po 36 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oszacowanym na podstawie krzywych Kaplan-Meiera (23,1% vs 5,4%);
- ponad 2-krotnie większą szansą wystąpienia odpowiedzi na leczenie (DCO1: 23,1% vs 11,5%; OR=2,30; 95% CI: 0,89; 6,76);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o ponad 2 lata mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DCO1: 24,9 vs 3,7 miesięcy);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,7 miesiąca mediany czasu od randomizacji do przerwania terapii (DCO2: 7,5 vs 3,8 miesiąca; HR=0,43; 95% CI: 0,29; 0,63; p<0,0001);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,6 miesiąca mediany czasu przeżycia od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii i redukcją ryzyka zastosowania kolejnego leczenia przeciwnowotworowego o 56% (DCO2: 9,0 vs 5,4 miesięcy; HR=0,44; 95% CI: 0,30; 0,67; p<0,0001);
- blisko 6-krotnie większym odsetkiem pacjentów niewymagających kolejnej terapii przeciwnowotworowej w 36. miesiącu od rozpoczęcia leczenia (21,5% vs 3,6%; p<0,0001);
- wydłużeniem aż o 7,6 miesiąca mediany czasu przeżycia do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu (DCO2: 16,9 vs 9,3 miesięcy; HR=0,66; 95% CI: 0,43; 1,02; p=0,0613);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 5,3 miesiąca mediany czasu przeżycia od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (DCO2: 14,9 vs 9,6 miesięcy; HR=0,61; 95% CI: 0,42; 0,89; p=0,0111);

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



- istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,5 miesiąca czasu przeżycia wolnego od progresji skorygowanego o jakość życia [QA-PFS] (9,18 vs 5,65 miesiąca; $p=0,016$);
- 3-krotnym wydłużeniem czasu do wystąpienia trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia stanu zdrowia (21,2 vs 6,0 miesiąca; $HR=0,72$; 95% CI: 0,41; 1,27; $p=0,25$);
- istotnym statystycznie wydłużeniem o 7,5 miesiąca czasu przeżycia bez jednoczesnego pogorszenia jakości życia z powodu objawów progresji choroby lub działań/zdarzeń niepożądanych zastosowanego leczenia [TWiST] (14,6 vs 7,1 miesiąca; $p=0,001$).

Od 6. miesiąca po rozpoczęciu leczenia, ponad dwukrotnie większy odsetek pacjentów poddanych terapii podtrzymującej olaparybem pozostawał wolny od progresji w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: 53,0% vs 23,0%; 33,7% vs 14,5%; 27,6% vs 9,6% oraz 22,1% vs 9,6%, odpowiednio w 6., 12., 18. oraz 24. miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Po 36 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, w grupie badanej obserwowano ponad 4-krotnie wyższy odsetek pacjentów wolnych od progresji niż w grupie placebo (23,1% vs 5,4%; oszacowano na podstawie krzywych Kaplan-Meiera).

Korzyść w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji była spójna w analizowanych podgrupach pacjentów, a wyniki analizy *post-hoc* dla parametru TWiST wskazały, że istotna poprawa odnośnie do czasu przeżycia wolnego od progresji utrzymywała nawet po uwzględnieniu toksyczności leczenia (mediana czasu przeżycia bez jednoczesnego pogorszenia jakości życia z powodu objawów progresji choroby lub działań/zdarzeń niepożądanych zastosowanego leczenia była aż o 7,5 miesiąca dłuższa w grupie badanej względem kontrolnej).

W wyniku leczenia podtrzymującego za pomocą olaparybu raportowano także 2-krotnie wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie niż w grupie kontrolnej, jakkolwiek oszacowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (23,1% vs 11,5%; $p=0,10$). Co istotne, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie olaparybem wynosiła ponad 2 lata (24,9 miesiąca), podczas gdy w grupie kontrolnej jedynie 3,7 miesiąca.

Ponadto, stosowanie olaparybu wiązało się z wydłużeniem aż o 7,6 miesiąca od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu (16,9 vs 9,3 miesiące; $HR=0,66$; 95% CI: 0,43; 1,02; $p=0,0613$), co sugeruje, że terapia olaparybem wpłynęła na większą skuteczność leczenia drugiej linii.

Na podstawie dostępnych danych (dojrzałych w 46%), wyniki cząstkowej analizy nie wykazały istotnej różnicy między grupami w zakresie przeżycia całkowitego (18,9 vs 18,1 miesiące; $HR=0,91$; 95% CI: 0,56; 1,46; $p=0,68$), przy czym zaobserwowano niewielki trend na korzyść olaparybu [1]. Najnowsze dane z zakresu OS oszacowane przy dojrzałości danych wynoszącej 70,1%, przedstawione w abstrakcie konferencyjnym [3] również wskazały na zbliżoną medianę czasu przeżycia całkowitego w obu grupach (19,0 vs 19,2; $HR=0,83$; 95% CI: 0,56; 1,22; $p=0,3487$), niemniej oszacowane na podstawie dostępnych danych ryzyko względne zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata było istotnie statystycznie niższe w przypadku leczenia podtrzymującego olaparybem w porównaniu do podawania placebo ($RR=0,81$; 95% CI: 0,66; 0,98; $p<0,05$).

Zestawienie wyników badania POLO z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej olaparybu w porównaniu do placebo, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, niekwalifikującym się do leczenia gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2.

Porównanie		Wynik*		Wartość p*
Grupa badana Olaparyb	Grupa kontrolna Placebo	Wielkość korzyści klinicznej	Olaparyb vs placebo	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji (mediana; 95% CI [miesiące])				
7,4	3,8	3,6	$HR=0,53$ [0,35; 0,82]#	0,004
Czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie badaczy (mediana; 95% CI [miesiące])				
6,3	3,7	2,6	$HR=0,51$ [0,34; 0,78]#	0,002 [§]
6,7	3,7	3,0	$HR=0,49$ [0,33; 0,73]^	0,0004 [§]

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Porównanie		Wynik*		Wartość p*
Grupa badana Olaparyb	Grupa kontrolna Placebo	Wielkość korzyści klinicznej	Olaparyb vs placebo	
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (95% CI)				
23%	12%	11%	OR=2,30 [0,89; 6,76]#	0,10
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (mediana; 95% CI [miesiące])				
24,9	3,7	21,2	nie oszacowano#	-
Czas do przerwania terapii (mediana; 95% CI [miesiące])				
7,5	3,8	3,7	HR=0,43 [0,29; 0,63]^	<0,0001 [§]
Czas przeżycia do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii (mediana; 95% CI [miesiące])				
9,0	5,4	3,6	HR=0,44 [0,30; 0,67]^	<0,0001 [§]
Czas przeżycia do drugiej progresji (mediana; 95% CI [miesiące])				
16,9	9,3	7,6	HR=0,66 [0,43; 1,02]^	0,0613
Czas przeżycia do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (mediana; 95% CI [miesiące])				
14,9	9,6	5,3	HR=0,61 [0,42; 0,89]^	0,0111 [§]
Czas przeżycia całkowitego (mediana; 95% CI [miesiące])				
19,0	19,2		HR=0,83 [0,56; 1,22]^	0,3487

dane z punktu odcięcia DCO1 - 15.01.2019 r. ^dane z punktu odcięcia DCO2 - 21.07.2020 r.

[§] różnica nominalnie istotna statystycznie.

Profil bezpieczeństwa

Olaparyb był ogólnie dobrze tolerowany, a obserwowane zdarzenia niepożądane były łatwe do przewidzenia i nie kumulowały się. Pomiedzy grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, bez względu na ich nasilenie;
- ciężkich zdarzeń/ działań niepożądanych;
- zdarzeń/ działań niepożądanych będących przyczyną przerwania leczenia i wycofania z badania.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń/ działań niepożądanych należały: zmęczenie/ astenia, nudności oraz zmniejszenie apetytu, które obserwowano istotnie częściej w grupie badanej poddanej terapii olaparybem. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia i rzadko prowadziła do wycofania chorych z badania. Jedynym zdarzeniem niepożądającym o nasileniu ≥ 3 . stopnia, które raportowano u $\geq 5\%$ chorych w grupie badanej była anemia.

Toksyczność leczenia była dobrze kontrolowana i opanowywana dzięki modyfikacji dawkowania, stąd też obserwowany w grupie badanej istotnie większy odsetek pacjentów, u których zmniejszono dawkę leku lub przerwano dawkowanie ze względu na zdarzenia niepożądane.

Zestawienie wyników badania POLO z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania olaparybu w porównaniu do placebo w leczeniu (data cutoff: 15.01.2019 r.).

Porównanie		Wynik**		Wartość p Parametr NNH [95% CI]**
Grupa badana Olaparyb	Grupa kontrolna Placebo	Olaparyb vs placebo		
Wystąpienie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) – n (%)				
87 (96%)	56 (93%)	RR=1,02 [0,94; 1,14]		>0,05
Wystąpienie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3. stopnia – n (%)				
36 (40%) 44 (49%)^	14 (23%) 15 (25%)^	RR=1,69 [1,03; 2,90] RR=1,99 [1,25; 3,28]^		<0,05; 6 [3; 15] <0,05; 5 [3; 12]^
Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych – n (%)				
22 (24%)	9 (15%)	RR=1,61 [0,82; 3,26]		>0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i wycofania z badania – n (%)				
5 (5%) 8 (8,9%)^	1 (2%) 1 (1,6%)^	RR=3,30 [0,53; 21,08] RR=5,42 [0,92; 33,07]^		>0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki – n (%)				

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekkane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Porównanie		Wynik**	Wartość p
Grupa badana Olaparyb	Grupa kontrolna Placebo	Olaparyb vs placebo	Parametr NNH [95% CI]**
15 (16%)	2 (3%)	RR=4,95 [1,34; 19,06]	<0,05; 7 [4; 29]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania dawkowania – n (%)			
32 (35%)	3 (5%)	RR=7,03 [2,47; 21,11]	<0,05; 3 [2; 5]
Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem – n (%)			
0 (%)	0 (%)	-	-

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. ^ dane z punktu odcięcia DCO2 21.07.2020 r.

Wpływ leczenia na jakość życia

W odniesieniu do jakości życia warunkowanej stanem zdrowia (HRQoL) mierzonej przede wszystkim na podstawie zmiany globalnego stanu zdrowia - *Global Health Status* (GHS) za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, wykazano brak istotnej klinicznie różnicy między grupami, co przy dłuższej ekspozycji chorych na olaparyb niż w przypadku podawania placebo oraz wcześniejszej, długiej (trwającej co najmniej 16 tygodni) chemioterapii wskazuje, że **aktywne leczenie zapewnia nie tylko dłuższe przeżycie bez progresji choroby, ale także utrzymanie w tym czasie dobrej jakości życia**. Potwierdziła to analiza parametru TWiST, która wykazała, że stosowanie olaparybu wiązało się z istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia bez jednoczesnego pogorszenia jakości życia z powodu objawów progresji choroby lub działań/ zdarzeń niepożądanych zastosowanego leczenia.

U pacjentów leczonych olaparybem obserwowano także ponad 3-krotnie dłuższy czas do wystąpienia trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia stanu zdrowia w porównaniu do stosowania placebo (21,2 vs 6,0 miesiąca), choć różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Zestawienie wyników badania POLO z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących zmian jakości życia chorych w wyniku stosowania olaparybu w porównaniu do placebo w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2.

Porównanie		Wynik*	Wartość p
Grupa badana Olaparyb	Grupa kontrolna Placebo	Olaparyb vs placebo	Parametr NNT [95% CI]^
Czas do trwałego, klinicznie istotnego pogorszenia globalnego stanu zdrowia - GHS (mediana; 95% CI [miesiące])			
21,2	6,0	HR=0,72 [0,41; 1,27]	0,25
Ocena globalnego stanu zdrowia (średnia; różnica zmian; 95% CI [punkty])			
-1,20	1,27	MD= -2,47 [-7,27; 2,33]	0,31
Czas przeżycia bez jednoczesnego pogorszenia jakości życia z powodu objawów progresji choroby lub działań/ zdarzeń niepożądanych - TWiST (mediana; różnica)			
14,6	7,1		0,001
Czas przeżycia wolny od progresji skorygowany o jakość (mediana; różnica)			
9,18	5,65	3,53	0,016

*dane przedstawione w referencyjnej publikacji. # TWiST – ang. *Time Without Symptoms and Toxicity*. GHS – ang. *Global Health Status*.

Analiza uzupełniająca

Zidentyfikowane badania o niższej wiarygodności były dostępne tylko w postaci abstraktów konferencyjnych i nie odpowiadały w pełni kryteriom włączenia do analizy, niemniej w ramach badania koszykowego II fazy [15] potwierdzono aktywność przeciwnowotworową olaparybu stosowanego w monoterapii u wcześniej intensywnie leczonych pacjentów z rakiem trzustki oraz dziedziczną lub somatyczną mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*.

Również retrospektywna analiza [16] potwierdziła, że mutacje w szlaku naprawy uszkodzeń DNA, a szczególnie mutacje w genie *BRCA* są czynnikami predysponującymi do uzyskania odpowiedzi na terapię olaparybem oraz chemioterapię opartą na związkach platyny.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



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.

Wnioski z analizy klinicznej:

Podsumowując, wyniki badania klinicznego o akronimie POLO cechującego się wysoką wiarygodnością wykazały, że zastosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii wpływało na istotne statystycznie, prawie dwukrotne wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji. Leczenie olaparybem wiązało się również z nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem mediany czasu przeżycia do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, jak i czasu do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu, a także dwukrotnie zwiększało szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, która trwała 6-krotnie dłużej niż u chorych z grupy kontrolnej otrzymujących placebo.

Profil bezpieczeństwa olaparybu był akceptowalny, raportowane zdarzenia niepożądane dawały się łatwo kontrolować dzięki modyfikacji dawkowania, a obserwowane korzyści kliniczne wydają się przewyższać potencjalne ryzyko działań niepożądanych.

Udokumentowano ponadto, że długa ekspozycja na aktywne leczenie i wynikające z niego obciążenie zdarzeniami niepożądanymi nie wpływa na jakość życia warunkowaną stanem zdrowia chorych. Co więcej, u pacjentów poddanych terapii olaparybem obserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia bez jednoczesnego pogorszenia jakości życia z powodu objawów choroby lub zdarzeń/ działań niepożądanych zastosowanego leczenia. Jest to niezwykle ważne w przypadku terapii mającej charakter paliatywny, która powinna być jak najmniej obciążająca dla pacjentów, w sytuacji gdy całkowite wyleczenie nie jest możliwe.

Istotną kwestią, również w kontekście jakości życia chorych oraz ich rodzin, jest także dogodna postać ocenianej interwencji (tabletki powlekane do stosowania doustnego), dzięki której możliwe jest leczenie w warunkach domowych, bez obciążeń wynikających z konieczności przebywania w szpitalu lub innym miejscu prowadzenia terapii.

Leczenie podtrzymujące za pomocą olaparybu po chemioterapii 1. linii umożliwia chorym na jednego z najgorzej rokujących nowotworów złośliwych nie tylko dłuższe przeżycie bez progresji choroby, ale też jednoczesne utrzymanie w tym czasie dobrej jakości życia.

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, tabletki powlekane), stosowanego w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

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 [50] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku [53].

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 Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [50] 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 ██████████. 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 22 lutego 2021 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych planowano przedstawić 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 planowano włączyć 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 ██████████ W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



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 22 lutego 2021 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

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały elementy przedstawione w poniższych tabelach.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 1. Kryteria włączenia / wyłączenia badań pierwotnych do analizy klinicznej.

Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
(P) populacja pacjentów (ang. population)	<ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii. 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z innymi wskazaniami/ chorobami niż rak trzustki, chorzy z rakiem trzustki, a także w z innymi wskazaniami (m.in. rakiem jajnika, jajowodu, piersi), jeśli wyniki przedstawiano łącznie dla różnych wskazań, chorzy w wieku poniżej 18. roku życia, zdrowi ochotnicy.
(I) interwencja wnioskowana (ang. intervention)	<p>Podanie olaparybu:</p> <ul style="list-style-type: none"> w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®); niemniej uwzględniono także badania, jeśli w publikacji podano, że stosowano „kapsułki lub tabletki”, w monoterapii, w ramach leczenia podtrzymującego, w dawce zgodnej z określoną w Charakterystyce produktu leczniczego Lynparza® tabletki powlekane. 	<p>Podanie olaparybu:</p> <ul style="list-style-type: none"> w leczeniu innym niż podtrzymujące, w postaci kapsułek, w skojarzeniu z inną terapią przeciwnowotworową (ze względu na rejestrację olaparybu tylko do stosowania w monoterapii).
(C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. comparison)	<ul style="list-style-type: none"> brak aktywnego leczenia podtrzymującego (obserwacja/ stosowanie placebo wraz z najlepszą opieką wspomagającą [ang. <i>best supportive care</i>; BSC]). 	<ul style="list-style-type: none"> aktywne leczenie.
(O) punkty końcowe – wyniki (ang. outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> dotyczące parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych.
(S) rodzaj badań klinicznych (ang. study)	<ul style="list-style-type: none"> badania dla oceny efektywności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> badania eksperymentalne: randomizowane z grupą kontrolną, badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne; badania dla oceny efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> badania obserwacyjne i opisowe: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a także opisy/ serie przypadków; badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów; badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim. 	<ul style="list-style-type: none"> badania: <ul style="list-style-type: none"> oceniające właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne, przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych, oceniające efektywność kosztową, przeprowadzone na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach <i>in vitro</i>.

Tabela 2. Kryteria włączenia / wyłączenia badań wtórnych do analizy klinicznej.

Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
(P) populacja pacjentów (ang. population)	<ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2. 	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z innymi wskazaniami/ chorobami niż rak trzustki, chorzy z rakiem trzustki, a także w z innymi wskazaniami (m.in. rakiem jajnika, jajowodu, piersi), jeśli wyniki przedstawiano łącznie dla różnych wskazań; chorzy w wieku poniżej 18. roku życia; zdrowi ochotnicy.
(I) interwencja wnioskowana (ang. intervention)	<p>Podanie olaparybu:</p> <ul style="list-style-type: none"> w postaci tabletek powlekanych; w monoterapii; w ramach leczenia podtrzymującego. 	<p>Podanie olaparybu:</p> <ul style="list-style-type: none"> w leczeniu innym niż podtrzymujące; w postaci kapsułek; w skojarzeniu z inną terapią przeciwnowotworową.
(C) komparator/ refundowana	<ul style="list-style-type: none"> brak aktywnego leczenia podtrzymującego (obserwacja/ stosowanie placebo wraz z najlepszą 	<ul style="list-style-type: none"> aktywne leczenie;

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
technologia opcjonalna (ang. comparison)	opieką wspomagającą [BSC]);	
(O) punkty końcowe – wyniki (ang. outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> dotyczące parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych.
(S) rodzaj badań klinicznych (ang. study)	<ul style="list-style-type: none"> 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; opracowania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów; opracowania opublikowane w języku angielskim oraz polskim; opracowania uwzględniające badania przeprowadzone na ludziach. 	<ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy, analizy zbiorczej lub raportu HTA); opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu.

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

- o w postaci tabletek powlekanych lub kapsułek;
- o w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami;
- o w leczeniu raka trzustki, a także innych nowotworów litych;
- o 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 pacjentów z wnioskowanych populacji.

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.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



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.

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 ██████████. 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 ██████████). 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 [50].

2.7.1. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych (o ile zostaną zidentyfikowane) przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [50], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [56] 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.) [56].

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 [56].

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 [50], [52]. 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*) [52].

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 [50].

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 [50]. 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. 13.9.; 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 EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków ██████████ 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:

- o korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB);
- o ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR);
- o ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto (OR_{Peto});
- o 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:

- o 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;
- o 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 [55].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



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) 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.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakerakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.

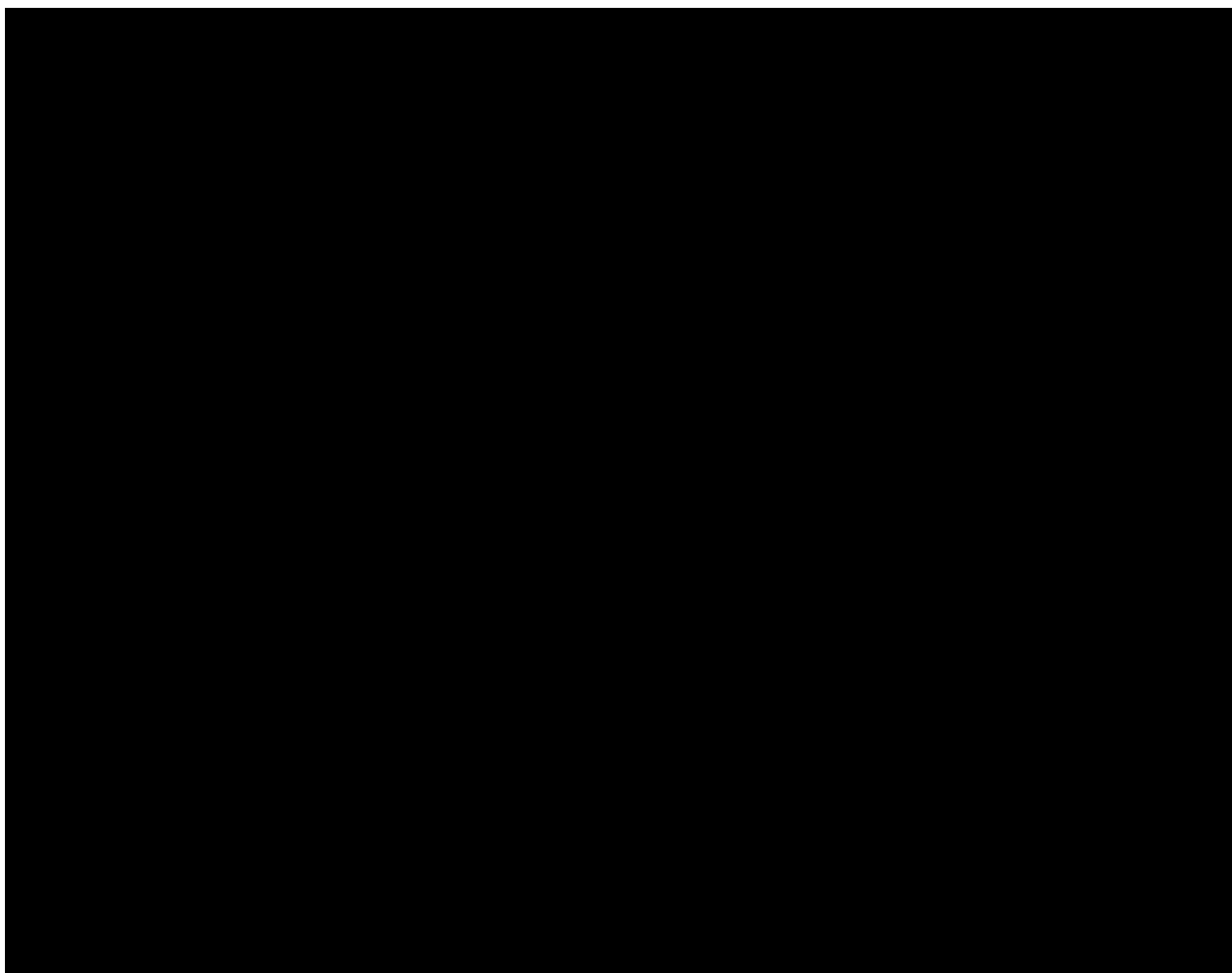


3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

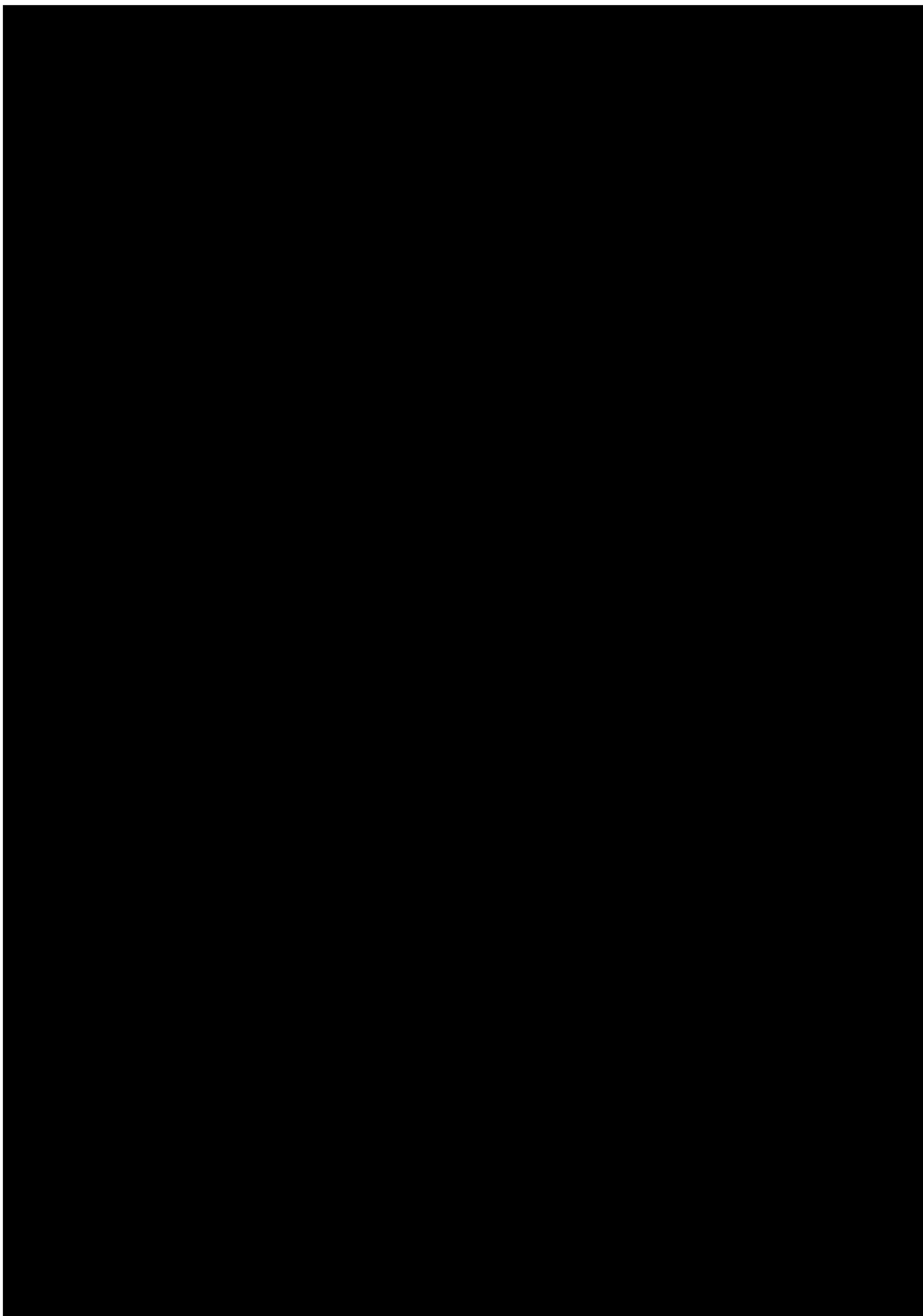
Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakerakiem trzustki i obecnością mutacji w genach *BRCA1*, *BRCA2*) pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki i epidemiologii 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 [54].

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 dorośli pacjenci z przerzutowym, ██████████ gruczolakerakiem trzustki z obecnością mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Gruczolakorak przewodowy jest najczęstszym rodzajem patomorfologicznym nowotworów złośliwych z części zewnątrzwydzielniczej trzustki i stanowi 90-95% przypadków nowotworów trzustki. Zdecydowana większość (>80%) raków trzustki rozwija się w wyniku sporadycznie występujących mutacji. Relatywnie niewielki odsetek ($\leq 10\%$) jest wynikiem dziedzicznych mutacji germinalnych. W powstawaniu raka trzustki biorą udział co najmniej 4 geny supresorowe, w tym geny *BRCA1* i *BRCA2*. Obecność mutacji w szlaku naprawy DNA poprzez rekombinację homologiczną stwierdza się u około 25% chorych z gruczolakorakiem trzustki, a germinalne zaburzenia ekspresji genów *BRCA1/2* oraz *PALB2* (lokalizator genu *BRCA2*) mogące prowadzić do naruszenia stabilności genomu utrzymywanej dzięki naprawie uszkodzonych nici DNA są rozpoznawane u około 5-9% chorych na przewodowego gruczolakoraka trzustki. Częstość występowania sporadycznych mutacji w genie *BRCA2* u chorych z przewodowym gruczolakiem trzustki nie jest dokładnie znana ale oszacowane zostało na poziomie od 3,6 do 7%; rozpowszechnienie mutacji w genie *BRCA1* oraz *PALB2* jest bardziej ograniczone i zostało oszacowane na mniej niż 3% [54].

Zachorowania na raka trzustki u pacjentów z mutacjami w genach *BRCA* są raportowane w młodszym wieku niż w przypadkach sporadycznego raka trzustki. Większość pacjentów jest diagnozowana w 7. i 8. dekadzie życia, podczas gdy średnia wieku chorych w mutacją w *BRCA1/BRCA2* w momencie rozpoznania wynosi 63-66 lat. Również wskaźniki przeżywalności są niższe niż w ogólnej populacji chorych na raka trzustki; ponadto, pacjenci z mutacją w genie *BRCA2* cechują się gorszym rokowaniem niż chorzy z obecnością mutacji w *BRCA1*; oszacowane przeżycia 5-letnie wynoszą odpowiednio 3,6% oraz 6,1% [54].

Rak trzustki jest jednym z nowotworów złośliwych o wzrastającej częstości występowania na całym świecie. W Polsce, według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), nowotwory złośliwe trzustki stanowią około 2-3% zachorowań u każdej z płci. W 2018 roku rozpoznano 1 836 nowych przypadków raka trzustki u mężczyzn i 2 001 u kobiet. Pod względem śmiertelności rak trzustki zajmował w 2018 roku odpowiednio 5. pozycję dla kobiet i 6. pozycję dla mężczyzn wśród wszystkich nowotworów; z powodu raka trzustki odnotowano 5 004 zgony, w tym 2 478 u mężczyzn oraz 2 526 u kobiet. Zgodnie z szacunkami GLOBOCAN liczba nowych rozpoznań raka trzustki w Polsce w 2030 roku ma osiągnąć ponad 6 500 [54]. Nie odnaleziono współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego

dotyczącego populacji docelowej specyficznej, zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego.

Rak trzustki to jeden z najgorzej rokujących nowotworów, co wynika z faktu, że jest on późno rozpoznawany, a największą grupę chorych stanowią pacjenci z zaawansowaną chorobą, rozpoznaną na etapie obecności przerzutów odległych. Dodatkowo, rak trzustki charakteryzuje się znaczną biologiczną i kliniczną agresywnością oraz wybitną opornością na nieoperacyjne sposoby leczenia onkologicznego, tj. klasyczną chemioterapię, radioterapię czy terapię ukierunkowaną molekularnie [54].

Ze względu na brak specyficznych, wczesnych objawów, w momencie diagnozy 80-90% pacjentów ma już zaawansowane zmiany niekwalifikujące się do resekcji. Dodatkowo, dostępne schematy leczenia są ograniczone i często nieskuteczne, szczególnie w przypadku gruczolakoraka, który najczęściej rozpoznawany jest już w III lub IV stadium zaawansowania. W przypadku nowotworu w stadium zaawansowanym, wybór strategii leczenia zależy od stanu sprawności, obecności objawów oraz potencjalnej resekcyjności guza po skutecznym leczeniu przedoperacyjnym. Chemioterapia pozostaje podstawową metodą paliatywnego leczenia raka trzustki [54].

Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej z zakresu leczenia zaawansowanego, w tym przerzutowego raka trzustki pozostają zbieżne; rodzaj leczenia w pierwszej linii może obejmować podawanie: chemioterapii wielolekowej w schemacie FOLFIRINOX u chorych w dobrym stanie ogólnym, skojarzenie gemcytabiny w nab-paklitakselem lub gemcytabinę w monoterapii albo tylko leczenie objawowe w przypadku złego stanu ogólnego pacjentów [54].

Należy podkreślić, że w przypadku zaawansowanego raka trzustki nadal brakuje skutecznej terapii, a stosowana, obciążająca chemioterapia ma ograniczoną skuteczność (wiąże się z uzyskaniem tylko kilku dodatkowych miesięcy bez progresji choroby) oraz dużą toksyczność [54].

Do czasu zarejestrowania olaparybu w 2020 roku, nie istniała żadna terapia podtrzymująca wskazana do stosowania u chorych z rakiem trzustki, a także nie zarejestrowano żadnego leku ukierunkowanego molekularnie i dedykowanego grupie chorych z przerzutowym rakiem trzustki z mutacjami w genach *BRCA1/2*.

(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 [18], [54].

Olaparyb stanowi pierwszy zarejestrowany preparat wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki po pierwszej linii chemioterapii.

W najnowszych wytycznych NCCN opublikowanych w 2021 roku, panel ekspertów wskazuje na monoterapię olaparybem jako preferowane leczenie podtrzymujące u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i dziedziczną mutacją *BRCA*, u których osiągnięto kontrolę choroby po 4-6 miesiącach chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny [54].

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi brak aktywnego leczenia podtrzymującego (obserwacja/ stosowanie placebo wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym [ang. *best supportive care; BSC*]).

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej wzięto pod uwagę: polską praktykę kliniczną, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, a także stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu.

(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*);
 - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate; ORR*);

- wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*; DCR);
- czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS);
- czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (PFS2);
- czas do przerwania leczenia lub zgonu (ang. *time to discontinuation of treatment*; TDT);
- czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to first subsequent therapy*; TFST);
- czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to second subsequent therapy*; TSST);
- zmiana jakości życia warunkowanej stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HR-QoL) ocenianej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30;
- profil bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - zdarzeń/ działań niepożądanych ogółem;
 - poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych;
 - zdarzeń/ działań niepożądanych o ciężkim nasileniu (≥ 3 stopnia);
 - ciężkich [ang. *serious*] zdarzeń/ działań niepożądanych;
 - 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/ działań 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.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



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 3. 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 pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji *BRCA1/2*.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne o akronimie POLO			
Dorośli pacjenci z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i potwierdzoną obecnością dziedzicznej mutacji w genie <i>BRCA1</i> lub/i <i>BRCA2</i> , u których nie wystąpiła progresja choroby w czasie 16 tygodni chemioterapii I linii opartej na związkach platyny	Olaparyb vs placebo	Bezpośrednie	Golan 2019 [1], Hammel 2019 [2], Golan 2021 [3], Hochhauser 2020 [4], Van Cutsem 2019 [5], Yoo 2020 [6], Hall 2020 [7], Kindler 2020 [8], Macarulla 2020 [9], Schwartz 2020 [10], Golan 2020 [11], Reni 2020 [12], NCT [13], Kindler 2021 [14], Golan 2021 [69], Arnold 2021 [63]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Interwencja	Referencja
Badania o niższej wiarygodności			
Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem trzustki oraz mutacją w <i>BRCA1/2</i>	Opisy przypadków		Marco 2020 [17], Sutton 2021 [65], Assaf 2021 [66], Rubinson 2021 [67], Hoefler 2021 [68]
Badania uwzględnione w dodatkowej analizie, mimo niespełnienia predefiniowanych kryteriów włączenia			
Dorośli pacjenci z rakiem trzustki z dziedziczną lub somatyczną mutacją w <i>BRCA1/2</i>	Badanie koszykowe II fazy		Ahn 2020; badanie TAPUR [15]
Dorośli pacjenci z zaawansowanym rakiem trzustki	Retrospektywne badanie obserwacyjne		Shui 2020 [16]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
	European Medicines Agency; EMA (ChPL i EPAR)	Olaparyb	[18], [19]
	ulotka Food and Drug Administration (FDA)		[20]

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci leczeni olaparybem z powodu nowotworów litych, w tym z przerzutowym rakiem trzustki	<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>			[21]
	<i>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych</i>			Nie odnaleziono
Opracowania wtórne				
Pacjenci stosujący inhibitory PARP				Mohyuddin i wsp. 2020 [62]
Badania nieopublikowane Nie odnaleziono				

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.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W MONOTERAPII W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI, Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI *BRCA1/2*

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne III fazy o akronimie POLO (ang. *Pancreas Cancer Olaparib Ongoing*) przeprowadzone w 119 ośrodkach klinicznych na świecie, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i dziedziczną mutacją w genie *BRCA1/2*, którzy nie doświadczyli progresji w czasie chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny [1]-[14].

W badaniu uwzględniono dorosłych pacjentów z histologicznie lub cytologicznie udokumentowanym gruczolakorakiem trzustki oraz potwierdzoną, patogenną lub prawdopodobnie patogenną dziedziczną mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*. Obecność mutacji potwierdzano centralnie za pomocą testu *BRAC-Analysis CDx* wykonywanego w *Myriad Genetic Laboratories* lub lokalnie, wraz z późniejszym potwierdzeniem wyniku w teście *BRACAnalysis CDx*, już po randomizacji.

Pacjenci otrzymywali chemioterapię opartą na związkach platyny w sposób ciągły przez co najmniej 16 tygodni; czas trwania leczenia nie był ograniczony – trwało ono do momentu braku objawów progresji w ocenie badaczy, w momencie randomizacji. Przyjmowanie pochodnych platyny stanowiących składowe schematów chemioterapii mogło być przerwane z powodu ich toksyczności po upływie 16 tygodni [1].

W okresie od stycznia 2015 roku do stycznia 2019 roku, pacjenci spełniający kryteria włączenia do badania (por. rozdz. 13.4.) zostali poddani randomizacji (w stosunku 3:2) bez stratyfikacji i przydzieleni do:

- grupy badanej, w której podawano olaparyb w dawce 300 mg/2x dobę (w postaci tabletek), N=92;
- grupy kontrolnej, w której podawano placebo 2x dziennie, N=62 [1].

Leczenie podtrzymujące rozpoczęto 4-8 tygodni po podaniu ostatniej dawki chemioterapii w ramach I linii i kontynuowano do wystąpienia obiektywnej, radiologicznej progresji lub nieakceptowalnej toksyczności zastosowanej terapii.

W trakcie trwania badania w grupie placebo zmiana terapii na olaparyb nie była dozwolona. Po przerwaniu leczenia w ramach badania, o zastosowaniu kolejnych terapii decydował lekarz [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 obiektywnej, radiologicznej progresji choroby (potwierdzonej w sposób zamaskowany przez badaczy z niezależnej, centralnej komisji na podstawie zmodyfikowanych kryteriów RECIST [ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*], wersji 1.1.) lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn.

Przeprowadzono również analizy wrażliwości parametru PFS, m.in. uwzględniające 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).

Analizę pierwszorzędowego punktu końcowego (progresja choroby lub zgon z jakichkolwiek przyczyn) planowano przeprowadzić po wystąpieniu 87 zdarzeń w grupie 145 pacjentów [1].

Do drugorzędowych ocenianych punktów końcowych należały:

- czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS);
- czas przeżycia do drugiej progresji (obiektywnej, radiologicznej lub objawowej progresji potwierdzonej przez badaczy) lub zgonu;
- wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*; ORR) określany przez badaczy z niezależnej komisji centralnej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.);
- zmiana jakości życia warunkowanej stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HRQoL);
- czas do rozpoczęcia pierwszej/ drugiej kolejnej terapii (*time to first/ second subsequent therapy*; TFST, TSST);
- bezpieczeństwo terapii (rodzaj i częstość występowania działań/ zdarzeń niepożądanych zgodnie z kryteriami NCI CTCAE [*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*], wersji 4.0.) [1].

Tomografia komputerowa oraz obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego klatki piersiowej, brzucha oraz miednicy wykonywane były przed rozpoczęciem badania (*baseline*), co 8 tygodni przez kolejnych 40 tygodni, a następnie co 12 tygodni do czasu wystąpienia progresji choroby. Parametry określające przeżycie, drugą progresję oraz zastosowanie kolejnych terapii były oceniane co 8 tygodni po wystąpieniu progresji choroby.

Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *30-item European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*), który uzupełniany był przez pacjentów przed rozpoczęciem badania, a następnie co 4 tygodnie do czasu wystąpienia progresji, w momencie przerwania leczenia w ramach badania oraz 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego preparatu. Zakres punktów do uzyskania w EORTC QLQ-C30 wynosił od 0 do 100, przy czym wyższa punktacja wskazywała na lepszą jakość życia, a zmiana o co najmniej 10 punktów była określana jako klinicznie istotna [1].

Dane z zakresu skuteczności klinicznej analizowane były w populacji ITT, tj. u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Dane odnośnie bezpieczeństwa terapii oceniane były w populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przydzielonego leku, natomiast zmiany jakości życia analizowano wśród wszystkich pacjentów, którzy uzupełnili odpowiedni kwestionariusz [1].

Spśród 92 pacjentów przydzielonych do grupy badanej oraz 62 pacjentów włączonych pierwotnie do grupy kontrolnej, odpowiednio 90 oraz 61 chorych otrzymało badaną interwencję. W momencie zbierania danych do analizy, której wyniki przedstawiono w publikacji [1] (ang. *data cutoff*; DCO1) tj. do dnia 15 stycznia 2019 roku, 30 pacjentów nadal poddanych było leczeniu olaparybem, a 8 chorych nadal otrzymywało placebo.

W momencie zbierania danych do ostatecznej analizy czasu przeżycia (*data cutoff*; DCO2) tj. 21 lipca 2020 roku, 13 pacjentów nadal otrzymywało olaparyb, a 2 – placebo [3].

Mediana łącznego czasu całkowitej ekspozycji na leczenie w ramach badania wynosiła 182 dni (6,0 miesięcy; zakres: 0,8–45,3) w grupie badanej oraz 113 dni (3,7 miesięcy; zakres: 0,1–30,1) w grupie kontrolnej [1].

Mediana czasu trwania okresu obserwacji w odniesieniu do progresji choroby wynosiła 9,1 miesięcy (zakres: 0 – 39,6 miesięcy) w grupie badanej oraz 3,8 miesięcy (zakres: 0 – 29,8 miesięcy) w grupie kontrolnej [1]. Końcowa analiza obejmowała pacjentów poddanych obserwacji przez 31,3 miesiące w grupie badanej oraz 23,9 miesiące w grupie kontrolnej (mediana).

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki badania POLO pochodzące z pełnotekstowych publikacji [1], [2] (wraz z Suplementami i Protokołem badania) oraz abstraktów z subanalizami [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [14].

Szczegółowy opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu przedstawiono w Aneksie w rozdziale 13.9.

Założenia statystyczne badania POLO

W badaniu POLO zastosowano procedurę wielokrotnego testowania (ang. *multiple-testing procedure*) dla kontrolowania błędu I typu. Założono, że w pierwszej kolejności testowana będzie istotność statystyczna pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim był PFS w ocenie BICR. W przypadku wykazania istotnej statystycznie różnicy w pierwszorzędowym punkcie końcowym, kolejno testowanym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS). W przypadku wykazania istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym testowane pod kątem istotności statystycznej byłyby kolejne drugorzędowe punkty końcowe (PFS2, TTD, TFST, TSST itd.).

Należy nadmienić, że w DCO2 nie wykryto istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu przeżycia całkowitego, ponieważ moc statystyczna badania POLO oraz wielkość uwzględnionej populacji nie była

wystarczająca. Badanie mogące oszacować różnice w przeżyciu całkowitym u chorych z dziedzicznymi mutacjami w *BRCA* wymagałoby poddaniu skryningowi powyżej **30 000 pacjentów** i zrandomizowania 2200 chorych, aby wykryć 3-miesięczne wydłużenie przeżycia (w badaniu POLO przez okres 4 lat i w 119 ośrodkach klinicznych skryningowi poddano 3315 pacjentów, a randomizacji – 154). Dlatego też pozostałe drugorzędowe punkty końcowe należy rozpatrywać w kontekście osiągnięcia nominalnie istotnej statystycznie różnicy lub też jej braku.

Ponadto:

1. Do badania zrandomizowano łącznie 154 pacjentów. Wielkość próby w badaniu została zaprojektowana tak, aby wykryć 3,4-miesięczną korzyść w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) dla olaparybu względem placebo w oparciu o współczynnik ryzyka wynoszący 0,54. Założono uzyskanie wyniku klinicznego w wielkości 4-miesięcznej mediany PFS u pacjentów otrzymujących placebo. Na podstawie stosunku 3:2 (olaparyb: placebo) w trakcie randomizacji, wielkość próby wymagana do wykrycia różnicy w PFS (zakładając 80% mocy i 2,5% jednostronną alfa) wyniosła około 145 pacjentów, a analiza PFS została zaplanowana po osiągnięciu około 87 zdarzeń (wystąpienie progresji lub zgonu).
2. Analizę parametru PFS przeprowadzono po wystąpieniu 104 zdarzeń (progresji lub zgonu). Liczebność podgrup wyodrębnionych na podstawie wyjściowych cech demograficznych lub klinicznych była zbyt mała i badanie nie miało mocy statystycznej do wskazania różnic między podgrupami.
3. W badaniu przeprowadzono liczne analizy wrażliwości dla pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był PFS, w celu oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznych.
4. Ostateczna analiza czasu przeżycia całkowitego (OS) została zaplanowana po wystąpieniu 106 zgonów.
5. Czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS) jest uznawany za standard w ocenie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii onkologicznej; jest łatwy w ocenie i nie podlega interpretacji badacza, jednak mają na niego wpływ terapie stosowane u chorego po zakończeniu udziału w badaniu. Ponadto wykazanie korzyści klinicznej ze stosowanej terapii w zakresie przeżycia całkowitego wymaga włączenia dużej liczby pacjentów do badania oraz długiego okresu obserwacji. Z kolei, predefiniowanie czasu wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*; PFS) jako głównego punktu końcowego badania skutkuje mniejszą liczbą pacjentów włączonych do badania klinicznego oraz krótszym okresem obserwacji w badaniu. Na parametr PFS nie wpływa schemat polegający na możliwości przejścia pacjentów z ramienia kontrolnego po wystąpieniu progresji choroby do grupy przyjmującej badany lek (ang. *cross-over*), jak również kolejne terapie stosowane u pacjenta. Dodatkowo, PFS oceniany jest na podstawie obiektywnych kryteriów ilościowych [59]. Czas wolny od progresji choroby nowotworowej uznawany jest za wystarczający parametr oceny skuteczności leków onkologicznych w procesie rejestracji tych leków przez Europejską Agencję ds. Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA) [60] oraz Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*; FDA) [61].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W MONOTERAPII W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM, ██████████ ██████████ GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI, Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI BRCA1/2, U KTÓRYCH NIE WYSTĄPIŁA PROGRESJA CHOROBY PO LECZENIU ZWIĄZKAMI PLATYNY

5.1.1. Czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji centralnej

5.1.1.1. Dane dla mediany okresu obserwacji: 9,1 i 3,8 miesiący, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej (DCO1: 15.01.2019 r.)

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego została przeprowadzona po wystąpieniu progresji choroby (ocenianej przez niezależną komisję centralną) lub zgonu u 104 z 154 pacjentów (dojrzałość danych: 68%) [1].

W grupie badanej poddanej podtrzymującemu leczeniu za pomocą olaparybu, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*; PFS) wyniosła 7,4 miesiąca, natomiast mediana czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie kontrolnej, w której podawano placebo wyniosła 3,8 miesiąca [1].

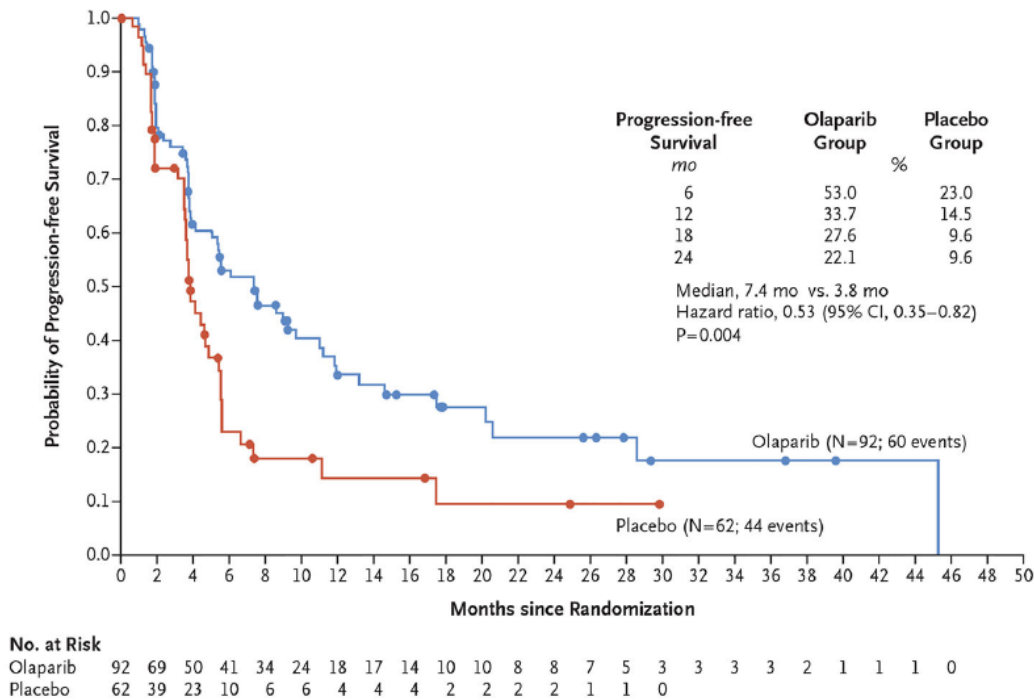
Tabela 4. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji centralnej (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [1].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=92	Grupa kontrolna placebo N=62	Wielkość korzyści klinicznej	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	7,4	3,8	3,6	0,53 [0,35; 0,82]	0,004

* dane przedstawione w publikacji, obliczone testem log-rank [1].

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 47% w porównaniu z podawaniem placebo w grupie kontrolnej (HR=0,53; 95% CI: 0,35; 0,82; p=0,004) w okresie obserwacji wynoszącym blisko 10 miesięcy.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [redacted] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Wykres 1. Porównanie terapii podtrzymującej olaparybem względem placebo, w populacji pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki - krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) – ocena niezależnej komisji centralnej [1]

Na powyższym wykresie widać rozdzielenie krzywych dla PFS w porównywanych grupach po około 5 miesiącach od rozpoczęcia leczenia; od 6. miesiąca w każdym punkcie czasowym odsetek pacjentów żyjących i wolnych od progresji był 2-krotnie większy w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, w której stosowano placebo.

Wskaźniki przeżycia wolnego od progresji lub zgonu w grupie badanej oraz grupie kontrolnej wynosiły odpowiednio po:

- 6 miesiącach: 53,0% vs 23,0%,
- 12 miesiącach: 33,7% vs 14,5%,
- 18 miesiącach: 27,6% vs 9,6%,
- 24 miesiącach: 22,1% vs 9,6%,

co obrazuje, że w okresie do 2 lat od rozpoczęcia badania odsetek pacjentów poddanych podtrzymującemu leczeniu olaparybem i wolnych od progresji choroby był ponad dwukrotnie wyższy niż w grupie kontrolnej w każdym okresie obserwacji [1].

Analizy wrażliwości dla parametru PFS

Wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji (PFS) przeprowadzonej lokalnie przez badaczy były zbieżne z wynikami opracowanymi centralnie przez niezależną komisję i również wskazywały na nominalnie istotną korzyść kliniczną w wyniku terapii olaparybem. W pierwszym punkcie odcięcia danych

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



(styczeń 2019 r.), mediana PFS w grupie pacjentek poddanych terapii olaparybem wyniosła 6,3 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 3,7 miesiąca (DCO1: HR=0,51; 95% CI: 0,34; 0,78; p=0,002) [1].

Na podstawie danych zebranych w lipcu 2020 roku do finalnej analizy po wystąpieniu 117 zdarzeń (progresja lub zgon) i dojrzałości danych – 76,0%, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 6,7 miesięcy w grupie badanej oraz 3,7 miesięcy w grupie kontrolnej [3].

Na podstawie krzywych Kaplan-Meiera oszacowano, że po 36 miesiącach, 23,1% chorych poddanych terapii olaparybem oraz tylko 5,4% chorych z grupy kontrolnej pozostawało wolnych od progresji choroby.

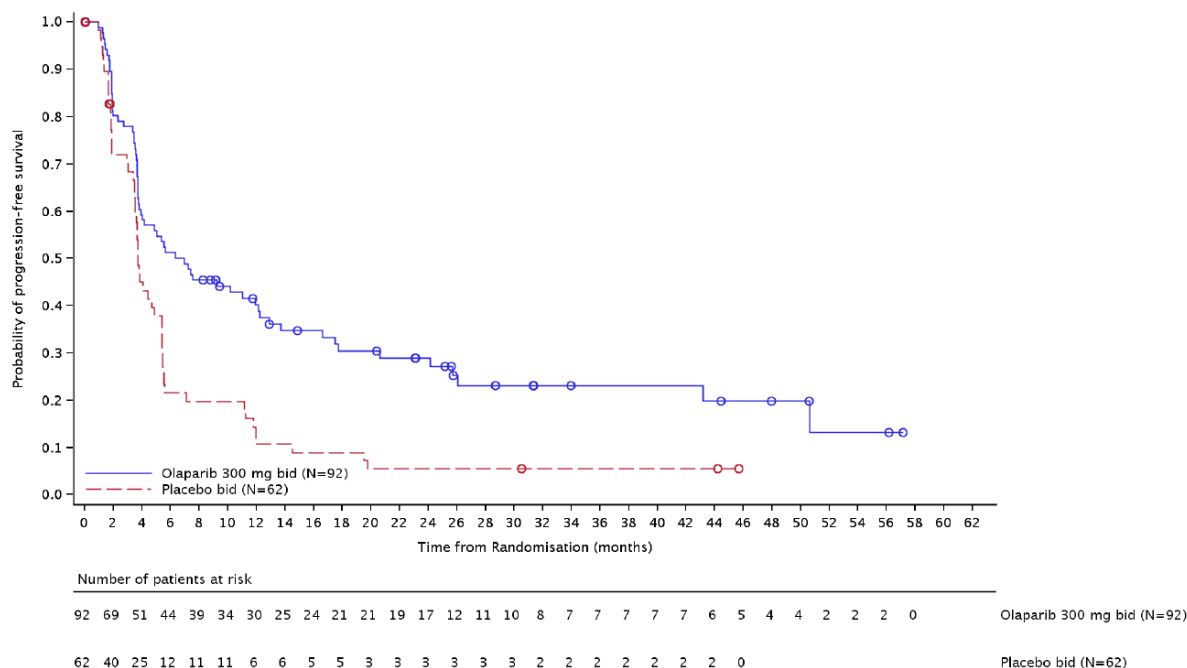
Tabela 5. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie badaczy; DCO2 (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [3].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=92	Grupa kontrolna placebo N=62	Wielkość benefitu	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	6,7	3,7	3,0	0,49 [0,33; 0,73]	0,0004

* dane przedstawione w publikacji [3].

Wykazano, że stosowanie olaparybu w dawce 300 mg/ dobę zamiast placebo w ramach leczenia podtrzymującego po chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny wiązało się z nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 3 miesiące mediany czasu przeżycia wolnego od progresji i redukcją ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 51% w ocenie centralnej niezależnej komisji (DCO2: 6,7 vs 3,7 miesiąca; HR=0,49; 95% CI: 0,33; 0,73; p=0,0004) [3].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Wykres 2. Porównanie terapii podtrzymującej olaparybem względem placebo, w populacji pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki - krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) [3].

Obserwowana różnica w wielkości median czasu przeżycia wolnego od progresji między oceną przez niezależną komisję centralną a oceną badaczy prawdopodobnie wynika ze sposobu raportowania i czasu zgłoszenia zdarzenia (progresji lub zgonu).

W przypadku analizy parametru PFS wśród pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA* potwierdzonymi w teście Myriad, mediany czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosły: 7,4 miesiąca (n=89) oraz 3,8 miesiąca (n=61), odpowiednio w grupie badanej oraz grupie kontrolnej (HR=0,55; 95% CI: 0,36; 0,84; p=0,006).

W analizie wrażliwości przeprowadzonej w celu uwzględnienia ewentualnego błędu utraty pacjentów (ang. *attrition bias*), oszacowana mediana czasu przeżycia wolnego od progresji u chorych w grupie badanej (n=92) była o 3,7 miesiąca dłuższa niż w przypadku pacjentów z grupy badanej (n=62) (odpowiednio: 7,5 vs 3,8 miesiąca; HR=0,51; 95% CI: 0,33; 0,78; p<0,05) [1].

Raportowane różnice między grupami były statystycznie istotne na korzyść leczenia podtrzymującego olaparybem.

Wyniki analizy wieloczynnikowej regresji Coxa dla czasu przeżycia wolnego od progresji również wskazały na istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść leczenia podtrzymującego olaparybem względem placebo:

- w modelu nieskorygowanym uwzględniającym tylko zrandomizowane grupy (olaparyb vs placebo):

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



HR=0,56; 95% CI: 0,37; 0,83; p<0,05;

- w modelu skorygowanym o wyjściowe czynniki takie jak: najlepsza odpowiedź na leczenie I linii (całkowita/ częściowa odpowiedź na leczenie vs stabilna choroba), czas trwania leczenia I linii (≤6 miesięcy vs >6 miesięcy), wiek pacjentów (<65 lat vs ≥65 lat), stan sprawności ogólnej chorych według ECOG (0 vs 1), schemat chemioterapii zastosowany w I linii leczenia (FOLFIRINOX vs gemcytabina+cisplatyna vs inne), rodzaj wcześniejszej chemioterapii (dwulekowa vs trzylekowa vs inne) oraz umiejscowienie przerzutów przed chemioterapią (wątroba vs inne): HR=0,61; 95% CI: 0,40; 0,92; p<0,05 [1].

Analiza parametru PFS w podgrupach

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

Tabela 6. 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]*
Schemat wcześniejszej chemioterapii	FOLFIRINOX	50/ 79 (63,3%)	35/ 50 (70,0%)	0,54 [0,35; 0,84]
	Inna	8/ 10 (80,0%)	6/8 (75,0%)	0,76 [0,27; 2,32]
Rodzaj wcześniejszej chemioterapii	Dwulekowa	12/ 15 (80,0%)	8/ 10 (80,0%)	0,59 [0,24; 1,50]
	Trzylekowa	45/ 73 (61,6%)	33/ 46 (71,7%)	0,51 [0,32; 0,82]
Brak stentu żółciowego		59/ 91 (64,8%)	40/ 58 (69,0%)	0,54 [0,36; 0,82]
Czas trwania chemioterapii I linii przed randomizacją	16 tygodni – 6 miesięcy	42/ 61 (68,9%)	29/ 40 (72,5%)	0,69 [0,43; 1,12]
	>6 miesięcy	18/ 30 (60,0%)	15/ 21 (71,4%)	0,35 [0,17; 0,72]
Najlepsza uzyskana odpowiedź na chemioterapię I linii	Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie	30/ 46 (65,2%)	20/ 30 (66,7%)	0,62 [0,35; 1,12]
	Stabilna choroba	30/ 45 (66,7%)	24/ 31 (77,4%)	0,50 [0,29; 0,87]
Wyjściowa cecha choroby	Mierzalna	53/ 78 (67,9%)	39/ 52 (75,0%)	0,57 [0,37; 0,88]
	Niemierzalna lub brak objawów	7/ 13 (53,8%)	5/ 6 (83,3%)	0,45 [0,14; 1,57]
Dziedziczna mutacja BRCA	BRCA1	20/ 29 (69,0%)	12/ 16 (75,0%)	0,40 [0,20; 0,85]
	BRCA2	38/ 59 (64,4%)	32/ 45 (71,1%)	0,63 [0,39; 1,02]
Wiek w momencie randomizacji	<65 lat	39/ 64 (60,9%)	37/ 49 (75,5%)	0,45 [0,28; 0,72]
	≥65 lat	21/ 28 (75,0%)	7/ 13 (53,8%)	1,02 [0,45; 2,60]
Rasa biała		55/ 82 (67,1%)	41/ 59 (69,5%)	0,59 [0,39; 0,90]
Płeć	Męska	33/ 53 (62,3%)	23/ 31 (74,2%)	0,46 [0,27; 0,80]
	Żeńska	27/ 39 (69,2%)	21/ 31 (67,7%)	0,66 [0,37; 1,19]

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji.

Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) przeprowadzona w predefiniowanych podgrupach odzwierciedlających wyjściową charakterystykę pacjentów dotyczyła: rodzaju zastosowanych schematów wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny, braku stentu żółciowego, czasu trwania chemioterapii pierwszej linii, rodzaju uzyskanej odpowiedzi na zastosowaną chemioterapię,

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



mierzalności zmian nowotworowych, rodzaju mutacji w genach *BRCA*, wieku chorych w momencie randomizacji, rasy oraz płci chorych [1].

Część ww. podgrup była mało liczna, badanie POLO nie miało wystarczającej mocy statystycznej do wskazania statystycznie istotnych różnic między podgrupami. Analiza PFS w zdefiniowanych podgrupach (przedstawiona w powyższej tabeli) miała na celu ustalenie spójności efektu leczenia, a nie wykrycie istotnych statystycznie różnic między podgrupami.

Należy podkreślić, że obserwowany korzystny wpływ olaparybu na czas przeżycia wolny od progresji był spójny we wszystkich predefiniowanych podgrupach pacjentów wyodrębnionych na podstawie wszystkich wymienionych powyżej wyjściowych cech klinicznych i demograficznych.

Analizy parametru PFS w określonych podgrupach nie wykazały różnic w korzyściach ze stosowania olaparybu, w tym między podgrupą pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na wcześniejszą chemioterapię opartą na związkach platyny, a tymi chorymi, którzy osiągnęli chorobę stabilną. Wskazuje to na skuteczność olaparybu w leczeniu podtrzymującym, niezależnie od potencjalnych lub spodziewanych czynników prognostycznych.

Dodatkowo w publikacji [4] opisano wyniki analiz w podgrupach chorych, zarówno tych zaplanowanych jak i *post-hoc*, a także analiz wrażliwości oraz analiz wieloczynnikowych dla pierwszorzędownego punktu końcowego, jakim był czas przeżycia wolny od progresji (PFS).

Wieloczynnikowe analizy miały na celu określenie wpływu parametrów wyjściowych na PFS; w analizach wrażliwości oszacowano wpływ błędów wynikających z czasu, w którym dokonywano oceny klinicznej (częstość wykonywania badań obrazowych) oraz z odchyień od protokołu badania.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 7. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; dodatkowe analizy dla czasu przeżycia wolnego od progresji – PFS (liczba analizowanych pacjentów [N]; hazard względny wystąpienia progresji lub zgonu, 95% CI) [4].

Parametr	Grupa badana Olaparyb N	Grupa kontrolna Placebo N	HR [95% CI]*
Analiza pierwotna	92	62	0,53 [0,35; 0,82]
Analizy post-hoc w podgrupach			
Wyjściowy stan sprawności wg ECOG – prawidłowy	65	38	0,61 [0,38; 1,01]
Wyjściowy stan sprawności wg ECOG – ograniczony	25	23	0,46 [0,23; 0,91]
Przerwanie dawkowania	38	10	0,61 [0,28; 1,53]
Brak przerw w dawkowaniu	52	51	0,57 [0,35; 0,93]
Wcześniejszy, inny nowotwór pierwotny	29	12	0,61 [0,28; 1,49]
Brak innego pierwotnego nowotworu w przeszłości	63	50	0,55 [0,35; 0,87]
Obecność przerzutów w wątrobie	61	48	0,61 [0,39; 0,97]
Leczenie w europejskich ośrodkach klinicznych	49	39	0,59 [0,35; 1,00]
Analiza wieloczynnikowa			
Skorygowana o 13 wyjściowych czynników	83	56	0,54 [0,36; 0,82]
Analizy wrażliwości			
Błąd czasu oceny klinicznej	92	62	0,55 [0,36; 0,85]
Odchylenie od protokołu	71	49	0,47 [0,29; 0,76]

* dane przedstawione w publikacji [4].

We wszystkich analizach przeprowadzonych w podgrupach pacjentów wykazano, zgodną z wynikami analizy pierwszorzędowej, poprawę parametru PFS w wyniku stosowania olaparabu względem placebo podawanego w grupie kontrolnej, uwzględniając chorych stratyfikowanych ze względu na: stan sprawności ogólnej według ECOG, przerwy w dawkowaniu leków, wcześniejsze nowotwory pierwotne, obecność przerzutów do wątroby oraz lokalizację ośrodka klinicznego [4].

Wyniki analizy wieloczynnikowej wskazały na istotną statystycznie poprawę PFS w wyniku terapii olaparybem względem placebo w przypadku dostosowania względem 13 parametrów wyjściowych, a analizy wrażliwości potwierdziły brak przesłanek wskazujących na błąd statystyczny [4].

Podsumowując, stosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię 1. linii opartej na związkach platyny, zapewnia istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu wolnego od progresji, niezależnie od czynników klinicznych, jak i innych parametrów wyjściowych.

W publikacji [10] raportowano wyniki analizy parametru PFS z zakresu radiologicznej oceny patologicznych zmian w trzustce. Wszyscy ze 154 pacjentów włączonych do badania POLO mieli rozpoznane przerzutowego raka trzustki przed chemioterapią, a u 122 z nich rozpoznano chorobę w obrębie trzustki w momencie rozpoczęcia badania (*baseline*); u 34% chorych potwierdzono docelowe

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



zmiany tylko w trzustce, u 26% wykazano dodatkowo co najmniej 1 zmianę poza trzustką, a u 19% pacjentów nie zaobserwowano zmian docelowych.

Tabela 8. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; radiologiczna ocena czasu przeżycia wolnego od progresji – PFS (n – liczba zdarzeń, N - liczba analizowanych pacjentów; hazard względny wystąpienia progresji lub zgonu, 95% CI) [10].

Parametr	Grupa badana Olaparyb n/ N	Grupa kontrolna Placebo n/ N	HR [95% CI]*
Analiza pierwotna	60/ 92	44/ 62	0,53 [0,35; 0,82]
Analizy wrażliwości			
Wykluczając wszystkie oceny zmian w trzustce	56/ 92	39/ 62	0,62 [0,40; 0,97]
Wykluczając chorych ze zmianami tylko w trzustce	41/ 63	27/ 38	0,46 [0,26; 0,80]
Wykluczając chorych z progresją tylko w trzustce	52/ 84	37/ 55	0,51 [0,32; 0,82]

* dane przedstawione w publikacji [10].

Wyniki analiz wrażliwości były zgodne z pierwotną analizą czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS), także w sytuacji gdy nie brano pod uwagę ocenę wszystkich zmian w trzustce (mediana PFS: 7,4 vs 4,7 miesiąca; roczne przeżycie bez progresji lub zgonu: 38% vs 22%, odpowiednio w grupie badanej oraz grupie kontrolnej). Wśród 53 pacjentów z wyjściowymi zmianami tylko w obrębie trzustki, u 34 wystąpiła progresja choroby, w tym u 20 chorych nie została ona potwierdzona wyłącznie w oparciu o pomiar docelowych zmian patologicznych (16 chorych miało nowe zmiany, a 4 chorych – wieloprzyczynową progresję). Potwierdzone, obiektywne odpowiedzi na leczenie podtrzymujące raportowano u 20% pacjentów poddanych terapii olaparybem oraz 10% chorych otrzymujących placebo [10].

W publikacji [11] opisano wyniki dodatkowej analizy mającej na celu charakterystykę profilu pacjentów pod względem dziedzicznych mutacji w genie *BRCA* oraz określenie ich związku ze skutecznością zastosowanego leczenia.

Do badania włączono pacjentów z obecnością mutacji *BRCA* wykazaną wcześniej w wyniku testu przeprowadzonego lokalnie, a następnie potwierdzonego wynikiem centralnego testowania lub z mutacją w *BRCA* zidentyfikowaną prospektywnie.

Łącznie 3 194 chorych w 12 państwach zostało pierwotnie poddanych skryningowi, a u 3 175 uzyskano ważny wynik testu na obecność mutacji *BRCA*. Rozpowszechnienie dziedzicznych aktywujących mutacji w genie *BRCA* wyniosło 6,2% w przypadku chorych, u których nosicielstwo nie było wcześniej znane, w tym u 1,6% pacjentów zidentyfikowano mutację w genie *BRCA1*, a u 4,5% w genie *BRCA2*.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



W 8 państwach, w których prospektywnemu testowaniu poddanych było powyżej 100 pacjentów, najwyższy wskaźnik występowania dziedzicznych mutacji *BRCA* wynosił 9,2% (w USA), a najniższy – 4,0% (Hiszpania). Z kolei, rozpowszechnienie mutacji *BRCA* według pochodzenia (oszacowane w przypadku testowania >100 pacjentów) wynosiło 6,4% w przypadku rasy kaukaskiej oraz 4,6% w azjatyckiej [11].

W grupie 154 pacjentów z dziedziczną mutacją *BRCA*, którzy spełnili kryteria włączenia do badania POLO i zostali poddani randomizacji, prospektywnie przetestowanych zostało 106 chorych, a u 48 pacjentów wykonano testy w lokalnych ośrodkach klinicznych, z czego u 44 uzyskany wynik został potwierdzony centralnie.

Łącznie 37 z 154 (24%) pacjentów poddanych randomizacji było nosicielami mutacji założycielskiej typowej dla Żydów aszkenazyjskich (21 pacjentów pochodziło z Izraela).

Spośród 151 różnych wariantów dziedzicznych mutacji *BRCA*, do najczęściej występujących należały mutacje przesuwające ramkę odczytu tzw. *frameshift* (69,6% w genie *BRCA1* oraz 71,4% w *BRCA2*), a następnie mutacje nonsensowne (6,5% w *BRCA1* oraz 17,1% w *BRCA2*) [11].

Wyniki skuteczności klinicznej olaparybu względem placebo w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji w zależności od rodzaju dziedzicznej mutacji aktywującej w genie *BRCA* przedstawiono w poniższej tabeli. **Mimo, że moc statystyczna badania POLO była niewystarczająca do wykazania różnic między podgrupami pacjentów, raportowane wyniki konsekwentnie wskazują na korzyść z terapii olaparybem.**

Tabela 9. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; analiza czasu przeżycia wolnego od progresji – PFS w zależności od rodzaju dziedzicznych mutacji w genie *BRCA* (liczba analizowanych pacjentów [N]; hazard względny wystąpienia progresji lub zgonu, 95% CI) [11].

Profil g <i>BRCA</i> m	Grupa badana oraz grupa kontrolna N	HR [95% CI]*
Mutacja patogenna	151	0,55 [0,36; 0,84]
Mutacja typu <i>frameshift</i>	106	0,67 [0,43; 1,06]
Mutacje niezałożycielska	93	0,51 [0,30; 0,88]
Mutacja założycielska [^]	61	0,65 [0,36; 1,18]

* dane przedstawione w publikacji [11]. Mutacja *frameshift* – mutacja polegająca na zmianę ramki odczytu. [^] linia założycielska Żydów aszkenazyjskich lub inne mutacje założycielskie.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



5.1.2. Odpowiedź na leczenie

Dane dla mediany okresu obserwacji: 9,1 i 3,8 miesiący, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej (DCO1: 15.01.2019 r.)

Ogólnie, wystąpienie odpowiedzi na leczenie raportowano u 18 (20%) pacjentów w grupie badanej oraz 6 (10%) chorych w grupie kontrolnej (RB=2,02; 95% CI: 0,89; 4,75; $p>0,05$).

Wśród pacjentów z mierzalną chorobą w momencie randomizacji, wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*; ORR) oszacowany przez centralną, niezależną komisję wyniósł 23% w grupie chorych poddanych leczeniu olaparybem oraz 12% w grupie chorych otrzymujących placebo [11]

Tabela 10. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; odpowiedź na leczenie (n, %); populacja pacjentów z mierzalną chorobą w momencie randomizacji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=78	Grupa kontrolna placebo N=52	OR [95% CI]*	Wartość p*
Wskaźnik odpowiedzi na leczenie	18 (23%)	6 (12%)	2,30 [0,89; 6,76]	0,10

*wartości podane w publikacji referencyjnej.

Wykazano, że szansa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z mierzalną chorobą w momencie randomizacji była prawie dwukrotnie większa w przypadku stosowania olaparybu w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, niemniej raportowana różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (23% vs 12%; OR=2,30; 95% CI: 0,89; 6,76; $p=0,10$).

U 2 pacjentów poddanych leczeniu podtrzymującemu za pomocą olaparybu potwierdzono wystąpienie całkowitej odpowiedzi na leczenie, która w momencie zbierania danych do analizy (ang. *data cutoff*) utrzymywała się u obu chorych [11]

Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła 24,9 miesiąca (95% CI: 14,8; nie oszacowano) w grupie badanej otrzymującej olaparyb oraz 3,7 miesiąca (95% CI: 2,1; nie oszacowano) w grupie kontrolnej, w której podawano placebo, co przekłada się na ponad 6-krotnie dłuższy czas utrzymywania się odpowiedzi na terapię olaparybem względem placebo [11]

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Z kolei, mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wynosiła 5,4 miesiące oraz 3,6 miesiące, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej [11]. Późniejszy moment wystąpienia odpowiedzi w grupie badanej niż w grupie kontrolnej sugeruje, że była to odpowiedź właśnie na olaparyb, niebędąca rezultatem wcześniejszej chemioterapii.

Subanaliza wyników badania POLO przedstawiona w publikacji [10] wskazała, że wśród chorych ze zmianami tylko w obrębie trzustki przed rozpoczęciem badania obserwowano 7 przypadków odpowiedzi na leczenie w grupie badanej (1 całkowita i 6 częściowych odpowiedzi na leczenie) oraz 2 częściowe odpowiedzi w grupie kontrolnej. Z kolei, w subpopulacji pacjentów z wyjściowo co najmniej 1 docelową zmianą poza trzustką wystąpienie odpowiedzi na leczenie raportowano u 11 chorych w grupie badanej (1 całkowita oraz 10 częściowych) oraz u 4 pacjentów z grupy placebo (wszystkie częściowe).

Ogólnie, **osiągnięte odpowiedzi na leczenie były trwale niezależnie od umiejscowienia zmian patologicznych** [10].

Wskaźnik kontroli choroby

Dane dla mediany okresu obserwacji: 9,1 i 3,8 miesiące, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej (DCO1: 15.01.2019 r.)

Wskaźnik kontroli choroby definiowano jako odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie lub osiągnięciem trwającej ≥ 15 tygodni stabilnej choroby lub braku objawów choroby.

Kontrolę choroby raportowano u 53,3% pacjentów poddanych terapii olaparybem oraz u 37,1% chorych otrzymujących placebo.

Tabela 11. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; kontrola choroby (n, %); populacja pacjentów z mierzalną chorobą w momencie randomizacji [1].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=78	Grupa kontrolna placebo N=52	OR [95% CI]**	Wartość p**
Wskaźnik kontroli choroby	42** (53,3%)	19** (37,1%)	2,03 [0,93; 4,44]	>0,05

** Obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Mimo, że odsetek pacjentów, którzy uzyskali kontrolę choroby był blisko 1,5 razy większy w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, raportowana różnica między grupami w zakresie szansy osiągnięcia

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



kontroli choroby nie była statystycznie istotna (53,3% vs 37,1%; OR=2,03; 95% CI: 0,93; 4,44; $p>0,05$).

Czas przeżycia wolny od progresji oraz odpowiedź na leczenie w subpopulacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat

W publikacji [8] przedstawiono wyniki analizy skuteczności klinicznej olaparybu względem placebo w subpopulacji pacjentów w wieku ≥ 65 lat. W grupie badanej, spośród 92 pacjentów 28 (30%) miało ≥ 65 lat, natomiast w grupie kontrolnej liczba ta wynosiła 13 z 62 chorych (21%). Mniejszy odsetek pacjentów w starszym wieku cechował się stopniem sprawności ogólnej wynoszącym 0 według ECOG, a ponadto mediana czasu od diagnozy do randomizacji była krótsza względem chorych w wieku ≥ 65 lat. Jednocześnie między grupami wiekowymi chorych nie obserwowano różnicy w zakresie wyjściowej oceny funkcjonowania fizycznego według EORTC QLQ-C30.

W momencie zbierania danych do analizy w dniu 15 stycznia 2019 roku, 11% chorych w wieku ≥ 65 lat oraz 11% pacjentów w wieku <65 lat otrzymywało olaparyb przez okres ≥ 2 lat.

Po upływie pierwszego roku leczenia, 21% chorych poddanych terapii olaparybem oraz 41% chorych otrzymujących olaparyb w wieku ≥ 65 lat pozostawało wolnych od progresji choroby, podczas gdy w subpopulacji pacjentów w wieku <65 lat odsetki te wynosiły odpowiednio 39% oraz 9%. W 2-gim roku leczenia, w analizowanej subpopulacji pacjentów, odsetki chorych wolnych od progresji wynosiły 21% oraz 0%, odpowiednio w grupie badanej oraz grupie kontrolnej (chorzy w wieku <65 lat: 23% vs 9%).

Wystąpienie częściowej lub całkowitej odpowiedzi na leczenie w grupie badanej raportowano odpowiednio u 3 oraz 1 pacjenta (14%; 4/28), podczas gdy w grupie kontrolnej u 23% chorych obserwowano częściową odpowiedź na leczenie (3/13) [8].

Wśród pacjentów w wieku ≥ 65 lat z odpowiedzią na leczenie, czas trwania chemioterapii I linii wynosił od 3,7 do 5,6 miesiąca, a wyjściowa charakterystyka była zbliżona do tej w subpopulacji młodszych pacjentów odpowiadających na leczenie; chory w wieku ≥ 65 lat, który osiągnął całkowitą odpowiedź na leczenie miał przerzuty nowotworu w płucach oraz poddany był pierwszoliniowej chemioterapii przez 5,6 miesiąca.

W momencie zbierania danych do analizy, czas trwania odpowiedzi na leczenie wśród starszych pacjentów wynosił 10,2-32,2 miesięcy, a u 3/4 chorych uzyskana odpowiedź nadal się utrzymywała [8].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [redacted] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



5.1.3. Czas przeżycia całkowitego

5.1.3.1. Dane dla mediany okresu obserwacji: 9,1 i 3,8 miesięcy, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej (DCO1: 15.01.2019 r.)

W momencie zbierania pierwszych danych do analizy przedstawionej w publikacji [1] (ang. *data cutoff*), zmarło łącznie 41 pacjentów z grupy badanej oraz 30 pacjentów z grupy kontrolnej.

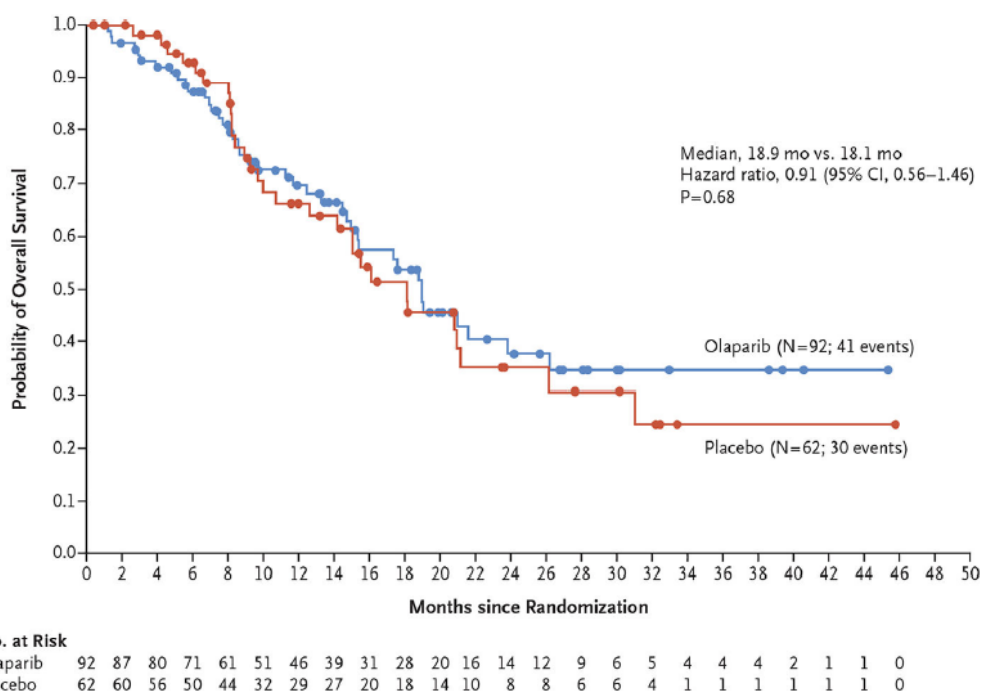
Mediana czasu przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS) w grupie badanej wynosiła 18,9 miesięcy, natomiast w grupie kontrolnej – 18,1 miesięcy [1].

Tabela 12. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia całkowitego (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [1].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=92	Grupa kontrolna placebo N=62	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas przeżycia całkowitego	18,9	18,1	0,91 [0,56; 1,46]	0,68

* dane przedstawione w publikacji [1]

Cząstkowa analiza przeprowadzona na podstawie niepełnych danych, tj. dojrzałych w 46%, wykazała brak istotnych różnic między grupami w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn (HR=0,91; 95% CI: 0,56; 1,46; p=0,68), jakkolwiek widoczny był nieznaczny trend na korzyść stosowania olaparybu [1]



Wykres 3. Porównanie terapii podtrzymującej olaparybem względem placebo, w populacji pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki - krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego (OS) [1].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Z rozdzielenia się krzywych Kaplan-Meiera po około 26 miesiącach terapii i utrzymującego się *plateau* w grupie badanej wynika, że pewien odsetek pacjentów osiąga długofalowe korzystne efekty leczenia.

Istotna korzyść z terapii olaparybem w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji nie przełożyła się na znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego, należy jednak podkreślić, że na parametr OS wpływają kolejne terapie zastosowane po wystąpieniu progresji choroby, a które w przypadku przerzutowego raka trzustki mają ograniczoną skuteczność.

Ostateczna analiza czasu przeżycia całkowitego została zaplanowana po wystąpieniu 106 zdarzeń, przy dojrzałości danych wynoszącej 69% [1].

5.1.3.2. Dane dla mediany okresu obserwacji: 31,3 i 23,9 miesięcy, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej (DCO2: 21.07.2020 r.)

W publikacji [3] przedstawiono najnowsze, dojrzałe w 70,1% dane z zakresu przeżycia całkowitego pacjentów biorących udział w badaniu POLO. W momencie zbierania końcowych danych (ang. *data cutoff*: 21 lipiec 2020 roku) mediana okresu obserwacji wynosiła 31,3 miesięcy oraz 23,9 miesięcy, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej. W tym czasie łącznie 28,3% pacjentów z grupy badanej oraz 17,7% chorych z grupy kontrolnej pozostawało przy życiu.

Mediana czasu przeżycia całkowitego pacjentów była zbliżona w obu grupach i wynosiła odpowiednio 19,0 oraz 19,2 miesięcy.

Tabela 13. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia całkowitego (mediana, 95% CI [miesiące]) oraz wskaźnik przeżywalności w 36. miesiącu od rozpoczęcia badania (%) [3].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=92	Grupa kontrolna placebo N=62	HR [95% CI]* RR [95% CI]**	Wartość p
Czas przeżycia całkowitego	19,0	19,2	HR=0,83 [0,56; 1,22]	0,3487*
Wskaźnik przeżywalności	33,9%	17,8%	RR=0,81 [0,66; 0,98]	<0,05**

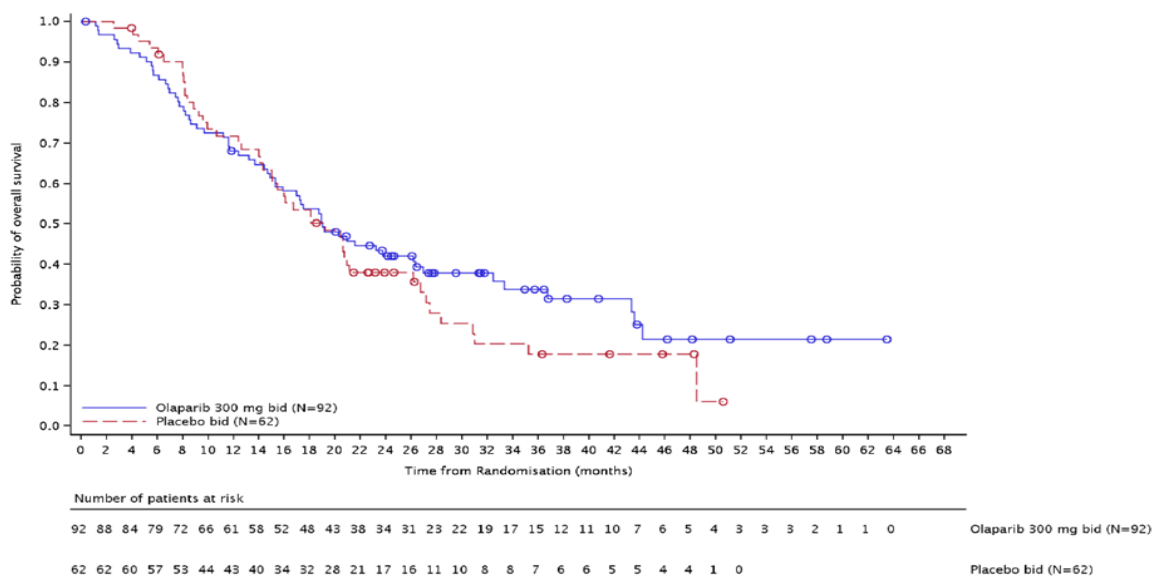
* dane przedstawione w publikacji [3]. ** Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Analiza przeprowadzona na podstawie zaktualizowanych danych [3] wskazała na brak istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego, niemniej oszacowany parametr HR wskazał na trend na korzyść podtrzymującego leczenia olaparybem w porównaniu z placebo (HR=0,83; 95% CI: 0,56; 1,22; p=0,3487). Na podstawie krzywych Kaplan-Meiera oszacowano, że po 36 miesiącach od rozpoczęcia badania, odsetek pacjentów żyjących wynosił

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



33,9% w grupie badanej oraz 17,8% w grupie kontrolnej. Oszacowane ryzyko względne zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata było istotnie statystycznie niższe w przypadku stosowania olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego w porównaniu do podawania placebo (RR=0,81; 95% CI: 0,66; 0,98; $p < 0,05$). Parametr NNT w okresie 3 lat obserwacji wyniósł 7 (95% CI: 6; 61).



Wykres 4. Porównanie terapii podtrzymującej olaparybem względem placebo, w populacji pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki - krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego (OS) [3].

Nie wykryto istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie czasu przeżycia całkowitego, ponieważ moc statystyczna badania POLO oraz wielkość uwzględnionej populacji nie była wystarczająca.

Po wystąpieniu 106 zgonów, badanie miało moc 80% aby wykazać istotną statystycznie różnicę dla OS przy poziomie 2,5% jednostronnej alfa, gdy przypuszczalny efekt leczenia wynosiłby HR=0,57. Odwierciedla to około 6-miesięczną poprawę mediany czasu przeżycia całkowitego względem założonej mediany OS w grupie placebo.

Badanie mogące oszacować różnice w przeżyciu całkowitym u chorych z dziedzicznymi mutacjami w *BRCA* wymagałoby poddaniu skryningowi powyżej 30 000 pacjentów i zrandomizowaniu 2 200 chorych, aby wykryć 3-miesięczne wydłużenie przeżycia (w badaniu POLO przez okres 4 lat i w 119 ośrodkach klinicznych skryningowi poddano 3 315 pacjentów, a randomizacji – 154). Biorąc pod uwagę relatywnie rzadkie występowanie raka trzustki z mutacjami w *BRCA1/2*, przeprowadzenie takiego badania jest mało prawdopodobne i w takiej sytuacji powinno porównywać się odsetki przeżyć w określonych miesiącach niż analizować parametr HR.

Jednocześnie, przebieg i rozdzielenie się krzywych Kaplan-Meiera wskazuje na pewien odsetek pacjentów osiągających długie przeżycie w wyniku terapii olaparybem w porównaniu do chorych otrzymujących placebo.

Podczas aktualizacji Analizy klinicznej odnaleziono abstrakt konferencyjny [69], w którym przedstawiono dane dotyczące czasu przeżycia całkowitego. Analiza (z datą odcięcia 21 lipca 2020 r.) została przeprowadzona po 108 zgonach. W przypadku pacjentów losowo przydzielonych do grupy badanej (n=92) lub do grupy kontrolnej (n=62) stwierdzono medianę obserwacji odpowiednio 31,3 miesiący i 23,9 miesiący. W czasie odcięcia danych (21 lipca 2020 r.) 13 pacjentów pozostało w grupie badanej, a 2 w kontrolnej. **OS** było podobne w obu grupach (mediana 19,0 miesiący dla grupy badanej i 19,2 miesiący dla grupy kontrolnej; HR 0,83 na korzyść dla grupy badanej; 95% CI 0,56-1,22; p= 0,3487). Przeżycie całkowite w 36 miesiącu wynosiło 33,9% dla pacjentów leczonych olaparybem i 17,8% dla chorych przyjmujących placebo. **Mediana PFS2** wynosiła 16,9 miesiący dla grupy badanej vs 9,3 miesiący dla grupy kontrolnej (HR, 0,66; 95% CI 0,43-1,02; p=0,0613). **TFST, TSST i TDT** były dłuższe w grupie badanej niż kontrolnej. **TDT** po 24 miesiącach wynosił 24,3% dla grupy leczonej olaparybem vs 3,3% dla grupy przyjmującej placebo; w 36 miesiącu wynosił odpowiednio 17,2% vs 3,3%. Częstość występowania **zdarzeń niepożądanych** (AE) stopnia ≥ 3 wynosiła 49% dla grupy badanej (najczęstszym AE była niedokrwistość [12,2%]); 25% dla grupy kontrolnej (najczęstszymi AEs były niedokrwistość, hiperglikemia, ból w nadbrzuszu [3,3%]). Leczenie przerwano z powodu zdarzeń niepożądanych u 8,9% pacjentów z ramienia olaparybu vs 1,6% z ramienia placebo. Chociaż HR dla czasu przeżycia całkowitego przemawiał za podtrzymaniem leczenia olaparybem vs placebo wśród pacjentów z mutacją gBRCA i rakiem trzustki, u których choroba nie uległa progresji podczas chemioterapii opartej na platynie, różnica nie była istotna statystycznie. **PFS2** wykazywał wyraźną tendencję na korzyść w grupie leczonej olaparybem (poza progresją choroby) [69]. **Dane przedstawione w abstrakcie [69] są zgodne z danymi z DCO2 przedstawionymi już uprzednio w ramach analizy klinicznej.**

5.1.4. Czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii

5.1.4.1. Dane dla mediany okresu obserwacji: 9,1 i 3,8 miesiący, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej (DCO1: 15.01.2019 r.)

Mediana czasu przeżycia do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to first subsequent therapy*; TFST) wynosiła 8,6 miesiący w grupie badanej oraz 5,7 miesiący w grupie kontrolnej.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 14. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii (liczba zdarzeń, n (%); mediana, 95% CI [miesiące]) [5].

Parametr		Grupa badana Olaparyb N=92	Grupa kontrolna Placebo N=62	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii	Liczba zdarzeń	58 (63,0%)	46 (74,2%)	0,50 [0,32; 0,76]	0,0013
	Mediana	8,6 [6,2; 12,5]	5,7 [4,2; 6,3]		

* dane przedstawione w publikacji, wartość p obliczona testem log-rank [5].

W analizie wykazano, że stosowanie olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego zamiast placebo wiązało się z nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o blisko 3 miesiące mediany czasu od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii (8,6 vs 5,7 miesięcy; HR=0,50; 95% CI: 0,32; 0,76; p=0,0013).

5.1.4.2. Dane dla mediany okresu obserwacji: 31,3 i 23,9 miesięcy, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej (DCO1: 21.07.2020 r.)

Zaktualizowane dane dla dłuższego okresu obserwacji wskazały, że mediana czasu przeżycia do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej wynosiła 9,0 miesięcy w grupie badanej oraz 5,4 miesięcy w grupie kontrolnej.

Tabela 15. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii (mediana, 95% CI [miesiące]) [3].

Parametr	Grupa badana Olaparyb N=92	Grupa kontrolna Placebo N=62	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii	9,0	5,4	0,44 [0,30; 0,67]	<0,0001[^]

* dane przedstawione w publikacji [3]. [^] wartość nominalna.

Wyniki końcowej analizy wskazały, że stosowanie olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego zamiast placebo wiązało się z nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,6 miesiąca mediany czasu od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii (9,0 vs 5,4 miesięcy; HR=0,44; 95% CI: 0,30; 0,67; p<0,0001) [3].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



5.1.5. Rodzaje kolejnych terapii po przerwaniu leczenia w ramach badania

Tabela 16. Rodzaj kolejnych terapii* po przerwaniu leczenia podtrzymującego stosowanego w ramach badania (n, %) [1].

Kolejna terapia	Grupa badana olaparyb N=92	Grupa kontrolna placebo N=62
Kontynuacja leczenia stosowanego w badaniu	30 (32,6%)	8 (12,9%)
Jakakolwiek inna dalsza terapia	45 (48,9%)	46 (74,2%)
Chemioterapia oparta na związkach platyny	20 (21,7%)	18 (29,0%)
Karboplatyna	4 (4,3%)	4 (6,5%)
Cisplatyna	10 (10,9%)	12 (19,4%)
Oksaliplatyna	9 (9,8%)	4 (6,5%)
Inhibitor PARP	1 (1,1%)	9 (14,5%)
Olaparyb	0 (0,0%)	7 (11,3%)
Rukaparyb	1 (1,1%)	1 (1,6%)
Weliparyb	0 (0,0%)	1 (1,6%)
Inne schematy chemioterapii	45 (48,9%)	45 (72,6%)
Gemcytabina + cisplatyna	1 (1,1%)	1 (1,6%)
GEMOX	1 (1,1%)	0 (0,0%)
FOLFIRINOX	17 (18,5%)	18 (29,0%)
FOLFOX	2 (2,2%)	5 (8,1%)

* pacjenci mogli być zliczeni do więcej niż jednej kategorii.

Po przerwaniu leczenia podtrzymującego w ramach badania POLO, pacjenci otrzymywali różne terapie, w większości oparte na pochodnych platyny. Ogółem 1 pacjent z grupy badanej otrzymał inhibitor PARP (1,1%) w porównaniu do 9 (14,5%) w grupie kontrolnej [1].

Należy zaznaczyć, że w ramach badania POLO nie był dozwolony *cross-over*, stąd też chorzy z grupy kontrolnej nie mogli przyjmować olaparybu po wystąpieniu progresji, niemniej poza badaniem klinicznym pacjenci ci mogli stosować inhibitory PARP, w tym olaparyb.

Mając na uwadze, że najczęstszym schematem chemioterapii stosowanym u pacjentów po przerwaniu leczenia w ramach badania POLO był FOLFIRINOX, istotne jest, że znamienne statystycznie opóźnienie w czasie do rozpoczęcia kolejnej terapii wiązało się z opóźnieniem czasu do wystąpienia wynikającej z niej toksyczności.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



5.1.6. Czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu; PFS2

5.1.6.1. Dane dla mediany okresu obserwacji: 9,1 i 3,8 miesiący, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej (DCO1: 15.01.2019 r.)

W badaniu POLO, dane dotyczące przeżycia całkowitego w momencie przeprowadzania analizy były niedojrzałe i mogły być zakłócone przez efekty stosowania kolejnych terapii. W związku z powyższym w badaniu analizowano czas przeżycia od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji (oszacowanej przez badaczy radiologicznej, obiektywnej lub objawowej progresji) lub zgonu (PFS2), który to parametr stanowił surogat dla czasu przeżycia całkowitego.

Mediana czasu do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu wśród pacjentów otrzymujących olaparyb wynosiła 13,2 miesiąca, natomiast w grupie kontrolnej – 9,2 miesiąca [1].

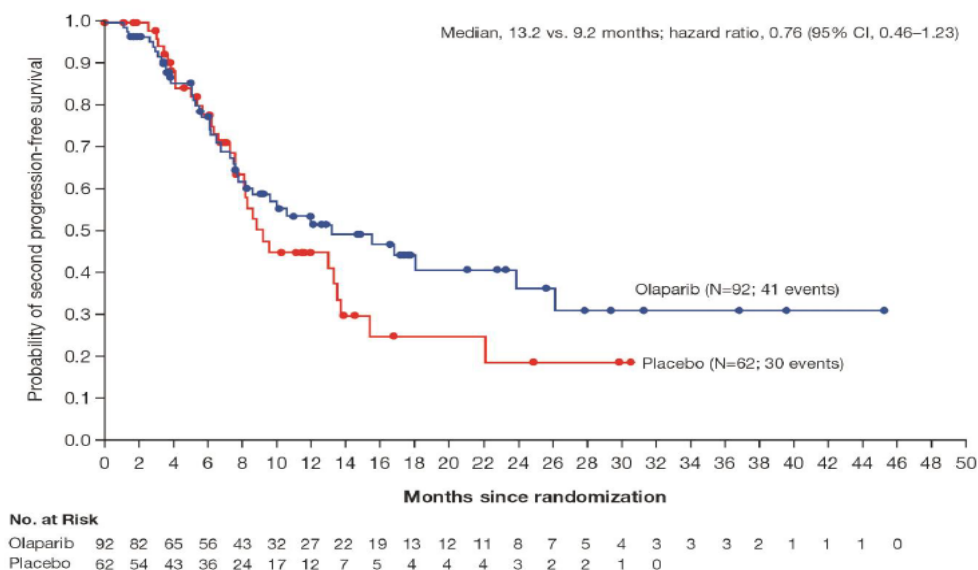
Tabela 17. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [1].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=92	Grupa kontrolna placebo N=62	Wielkość korzyści klinicznej	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu	13,2	9,2	4,0	0,76 [0,46; 1,23]	0,26

* dane przedstawione w publikacji [1]

Wykazano, że stosowanie olaparybu względem placebo wiązało się z wydłużeniem mediany czasu przeżycia do drugiej progresji lub zgonu o 4 miesiące oraz redukcją ryzyka drugiej progresji lub zgonu o 26%, jakkolwiek obserwowana różnica nie była istotna statystycznie (HR=0,76; 95% CI: 0,46; 1,23; p=0,26).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Wykres 5. Porównanie terapii podtrzymującej olaparybem względem placebo, w populacji pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki - krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia do drugiej progresji (PFS2) – ocena badaczy [1].

Przy 46% dojrzałości danych, obserwowano trend na korzyść stosowania olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego, co sugeruje, że terapia olaparybem zwiększa skuteczność leczenia drugiej linii, które zastosowano u 49% oraz 74% chorych, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej [1].

5.1.6.2. Dane dla mediany okresu obserwacji: 31,3 i 23,9 miesiący, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej (DCO1: 21.07.2020 r.)

Najnowsze dane przedstawione w publikacji [3] wskazały, że mediana czasu przeżycia do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu wynosiła 16,9 miesiący w grupie badanej poddanej leczeniu olaparybem oraz 9,3 miesiący w grupie chorych otrzymujących placebo.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiący]); populacja ITT [3].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=92	Grupa kontrolna placebo N=62	Wielkość korzyści klinicznej	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu	16,9	9,3	7,6	0,66 [0,43; 1,02]	0,0613^

* dane przedstawione w publikacji [3]. ^wartość nominalna.

Udokumentowano, że stosowanie olaparybu zamiast placebo w leczeniu podtrzymującym wydłużyło medianę czasu przeżycia do drugiej progresji lub zgonu aż o 7,6 miesiący, niemniej raportowana różnica

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (16,9 vs 9,3 miesiący; HR=0,66; 95% CI: 0,43; 1,02; p=0,0613).

5.1.7. Czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii

5.1.7.1. Dane dla mediany okresu obserwacji: 9,1 i 3,8 miesiący, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej (DCO1: 15.01.2019 r.)

Mediana czasu przeżycia do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej przeciwnowotworowej (ang. *time to second subsequent therapy*; TSST) wynosiła 13,2 miesiący w grupie badanej oraz 9,2 miesiący w grupie kontrolnej otrzymującej placebo [5].

Tabela 19. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (liczba zdarzeń, n (%); mediana, 95% CI [miesiący]) [5].

Parametr		Grupa badana Olaparyb N=92	Grupa kontrolna Placebo N=62	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii	Liczba zdarzeń	50 (54,3%)	39 (62,9%)	0,68 [0,44; 1,05]	0,083
	Mediana	13,2 [8,8; 20,0]	9,2 [8,3; 13,1]		

* dane przedstawione w publikacji, wartość p obliczona testem log-rank [5].

W analizie wykazano, że stosowanie olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego zamiast placebo wiązało się z wydłużeniem o 4 miesiący mediany czasu od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (13,2 vs 9,2 miesiący; HR=0,68; 95% CI: 0,44; 1,05; p=0,083), jednakże różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

5.1.7.2. Dane dla mediany okresu obserwacji: 31,3 i 23,9 miesiący, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej (DCO1: 21.07.2020 r.)

W momencie zbierania danych do końcowej analizy, mediana czasu przeżycia do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej wynosiła 14,9 miesiący oraz 9,6 miesiący, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej [3].

Tabela 20. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (mediana, 95% CI [miesiący]) [3].

Parametr	Grupa badana Olaparyb N=92	Grupa kontrolna Placebo N=62	Wielkość korzyści klinicznej	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii	14,9	9,6	5,3	0,61 [0,42; 0,89]	0,0111[^]

* dane przedstawione w publikacji [3]. [^]wartość nominalna.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Wyniki końcowej analizy wskazały, że stosowanie olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego zamiast placebo wiązało się z wydłużeniem o 5,3 miesiąca mediany czasu od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (14,9 vs 9,6 miesiący; HR=0,61; 95% CI: 0,42; 0,89; p=0,0111) [3].

5.1.8. Czas do przerwania leczenia

5.1.8.1. Dane dla mediany okresu obserwacji: 9,1 i 3,8 miesiący, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej (DCO1: 15.01.2019 r.)

W momencie zbierania danych do pierwotnej analizy, 30 (32,6%) pacjentów z grupy badanej oraz 8 (12,9%) chorych z grupy kontrolnej nadal stosowało leczenie przydzielone im w wyniku randomizacji. Z powodu progresji choroby, 54 (58,7%) pacjentów z grupy badanej oraz 49 (79,0%) z grupy kontrolnej zakończyło leczenie, podczas gdy wystąpienie zdarzeń niepożądanych było przyczyną przerwania terapii u 4 (4,3%) oraz 2 (3,2%) chorych, odpowiednio z grupy badanej oraz kontrolnej [5].

Mediana czasu od randomizacji do przerwania leczenia (ang. *time to discontinuation of treatment*; TDT) w ramach badania POLO wynosiła 7,2 miesiący oraz 3,8 miesiący, odpowiednio w grupie badanej oraz grupie kontrolnej [5].

Tabela 21. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia od randomizacji do przerwania leczenia (liczba zdarzeń, n (%); mediana, 95% CI [miesiące]) [5].

Parametr		Grupa badana Olaparyb N=92	Grupa kontrolna Placebo N=62	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do przerwania leczenia	Liczba zdarzeń	60 (65,2%)	53 (85,5%)	0,45 [0,30; 0,67]	0,0001
	Mediana	7,2 [5,5; 10,8]	3,8 [3,6; 4,8]		

* dane przedstawione w publikacji, wartość p obliczona testem log-rank [5].

W analizie wykazano, że stosowanie olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego zamiast placebo wiązało się z nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,4 miesiące mediany czasu od randomizacji do przerwania terapii (7,2 vs 3,8 miesiąca; HR=0,45; 95% CI: 0,30; 0,67; p=0,0001).

5.1.8.2. Dane dla mediany okresu obserwacji: 31,3 i 23,9 miesiący, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej (DCO2: 21.07.2020 r.)

Dane raportowane w dłuższym okresie obserwacji i przedstawione w publikacji [3] wskazały, że mediana czasu od randomizacji do przerwania leczenia wynosiła 7,5 miesiący w grupie badanej oraz 3,8 miesiący w grupie kontrolnej.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 22. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia od randomizacji do przerwania leczenia oraz do rozpoczęcia pierwszej/ drugiej kolejnej terapii (mediana, 95% CI [miesiące]) [3].

Parametr	Grupa badana Olaparyb N=92	Grupa kontrolna Placebo N=62	Wielkość korzyści klinicznej	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do przerwania leczenia	7,5	3,8	3,7	0,43 [0,29; 0,63]	<0,0001

* dane przedstawione w publikacji [3].

Wyniki końcowej analizy wskazały, że stosowanie olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego zamiast placebo wiązało się z nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,7 miesiąca mediany czasu od randomizacji do przerwania terapii (7,5 vs 3,8 miesiąca; HR=0,43; 95% CI: 0,29; 0,63; p<0,0001) [3].

W 24. miesiącu od rozpoczęcia badania parametr TDT wynosił 24,3% w grupie badanej oraz 3,3% w grupie kontrolnej, podczas gdy w 36. miesiącu, odsetki te wyniosły odpowiednio: 17,2% oraz 3,3% [3].

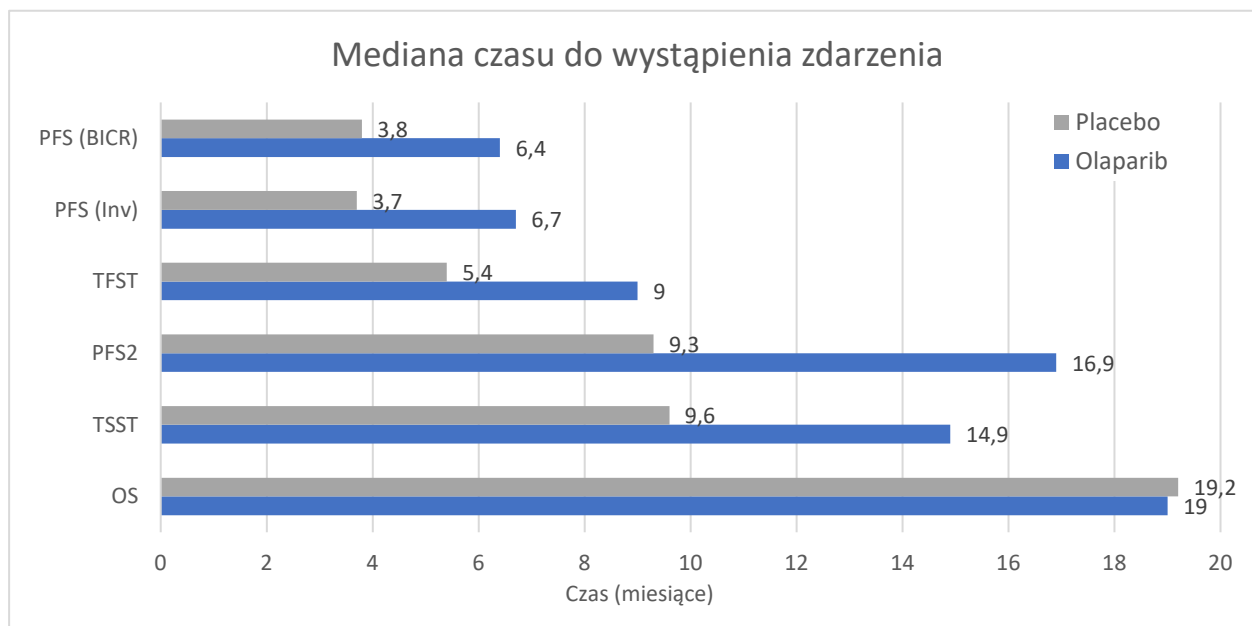
5.1.9. Podsumowanie efektów klinicznych olaparybu względem placebo

W poniższej tabeli oraz wykresie zestawiono wyniki raportowane w momencie zbierania danych do końcowej analizy skuteczności klinicznej olaparybu w porównaniu do placebo.

Tabela 23. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; analiza końcowa [3].

Parametr	Mediana [miesiące] olaparyb vs placebo	HR [95% CI]	Wartość p
Czas przeżycia wolny od progresji w ocenie niezależnej komisji; PFS (DCO1)	7,4 vs 3,8	0,53 [0,35; 0,82]	0,004
Czas przeżycia wolny od progresji w ocenie badaczy; PFS	6,7 vs 3,7	0,49 [0,33; 0,73]	0,0004^
Czas przeżycia całkowitego; OS	19,0 vs 19,2	0,83 [0,56; 1,22]	0,3487
Czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu; PFS2	16,9 vs 9,3	0,66 [0,43; 1,02]	0,0613^
Czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii; TFST	9,0 vs 5,4	0,44 [0,30; 0,67]	<0,0001^
Czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii; TSST	14,9 vs 9,6	0,61 [0,42; 0,89]	0,0111^
Czas do przerwania leczenia; TDT	7,5 vs 3,8	0,43 [0,29; 0,63]	<0,0001^

^ wartość nominalna.



Wykres 6. Zestawienie wyników końcowej analizy skuteczności klinicznej olaparybu względem placebo [3].

5.1.10. Jakość życia warunkowana stanem zdrowia; HR-QoL

Uzyskane wyniki wskazują, że **długotrwałe leczenie olaparybem nie wpływało na jakość życia chorych warunkowaną stanem zdrowia** [2]

Jakość życia warunkowaną stanem zdrowia (HRQoL) pacjentów włączonych do badania POLO oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30-item*), który obejmuje: 2-elementową skalę GHS (ang. *Global Health Status*), pięć wieloelementowych skali funkcjonalnych, trzy wieloelementowe skale objawowe, pięć jednoelementowych skali objawowych oraz jednoelementową skalę oceniającą skutki finansowe. Surowe punkty zostały przekształcone na skalę o zakresie do 0 do 100. Dla globalnego stanu zdrowia (GHS) oraz skali funkcjonalnych wyższa punktacja wskazuje na lepszą jakość życia, podczas gdy w skalach określających objawy, im wyższa punktacja, tym bardziej nasilone symptomy. Zmiana o ≥ 10 punktów względem wartości początkowych była określana jako klinicznie istotna [2].

Pierwszorzędowy punkt końcowy dla oceny jakości życia warunkowanej stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HR-QoL) stanowiła średnia zmiana punktacji w GHS względem wartości początkowych. Najlepsza odpowiedź (poprawa, brak zmian lub pogorszenie), odsetek pacjentów z istotną klinicznie zmianą oraz czas do trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia (ang. *time to*

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



sustained clinically meaningful deterioration; TSCMD) stanowiły drugorzędowe punkty końcowe dla HR-QoL [2].

Parametr TSCMD definiowano jako ≥ 10 -punktowy spadek (GHS i subskale funkcjonalne) lub wzrost (subskale oceniające objawy) względem wartości wyjściowych utrzymujący się do następnej wizyty kontrolnej wraz z brakiem odpowiedzi typu „poprawa” lub „brak zmian” pomiędzy 2 kontrolami, w czasie których potwierdzono „pogorszenie” lub zgon [2].

Poza oceną parametru GHS przeprowadzono także analizę skal pozwalających określić funkcjonowanie chorych, w tym funkcjonowanie fizyczne, poznawcze, emocjonalne, społeczne oraz pełnienie ról, a także skal, za pomocą których pacjenci raportowali i oceniali odczuwane objawy, takie jak ból, zmęczenie, nudności/ wymioty, utratę apetytu oraz bezsenność [2].

Do analizy parametrów raportowanych przez pacjenta włączono 89 chorych z grupy badanej oraz 58 chorych z grupy kontrolnej. Ogólny wskaźnik uzupełnienia kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 był wysoki; wyjściowo wynosił 100%, a następnie 96,6% oraz 94,8%, odpowiednio w grupie badanej oraz grupie kontrolnej [2].

Mediana czasu do trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia globalnego stanu zdrowia ocenianego według EORTC QLQ-C30 wynosiła 21,2 miesiące w grupie badanej oraz 6,0 miesięcy w grupie kontrolnej [2].

Tabela 24. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas do trwałego, klinicznie istotnego pogorszenia – globalny stan zdrowia (GHS) według EORTC QLQ-C30 (mediana, 95% CI [miesiące]) [2].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=89	Grupa kontrolna placebo N=58	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do trwałego, klinicznie istotnego pogorszenia globalnego stanu zdrowia	21,2	6,0	0,72 [0,41; 1,27]	0,25

* dane przedstawione w publikacji [2].

Mimo, ponad 3-krotnie dłuższego czasu do wystąpienia trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia stanu zdrowia obserwowanego u pacjentów leczonych olaparybem w porównaniu do stosowania placebo, raportowana różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (HR=0,72; 95% CI: 0,41; 1,27; p=0,25).

Zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach raportował poprawę w zakresie globalnego stanu zdrowia; 29,2% vs 22,4%; OR=1,43; 95% CI: 0,67; 3,15; p=0,36 [2].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 25. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas do trwałego, klinicznie istotnego pogorszenia – globalny stan zdrowia (GHS), funkcjonowanie fizyczne oraz subskale objawowe według EORTC QLQ-C30 (n/N, %; mediana, 95% CI [miesiące]) [2].

Parametr	Grupa badana Olaparyb n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo n/N (%)	HR [95% CI]*
Globalny stan zdrowia (<i>Global Health Status; GHS</i>)	33/89 (37,1%)	22/57 (38,6%)	0,72 [0,41; 1,27]
Funkcjonowanie fizyczne	28/89 (31,5%)	12/58 (20,7%)	1,38 [0,73; 2,63]
Zmęczenie	42/88 (47,7%)	19/57 (33,3%)	1,36 [0,81; 2,28]
Ból	47/87 (54,0%)	33/58 (56,9%)	0,70 [0,44; 1,12]
Nudności i wymioty	43/89 (48,3%)	11/57 (19,3%)	2,33 [1,35; 4,02]
Bezsennaść	30/82 (36,6%)	19/57 (33,3%)	0,80 [0,44; 1,45]
Duszność	27/87 (31,0%)	10/58 (17,2%)	1,47 [0,75; 2,88]
Utrata apetytu	33/84 (39,3%)	12/58 (20,7%)	1,60 [0,87; 2,94]
Zaparcia	36/88 (40,9%)	10/58 (17,2%)	1,89 [1,03; 3,47]
Biegunka	24/87 (27,6%)	8/56 (14,3%)	1,38 [0,64; 2,96]

* dane przedstawione w publikacji [2].

Średnia wyjściowa punktacja dla parametru GHS (*Global Health Status*) była wysoka w porównaniu do wyników raportowanych w innych badaniach dotyczących leczenia przerzutowego raka trzustki i wynosiła 70,4 w grupie badanej oraz 74,3 w grupie kontrolnej. W trakcie trwania badania wskaźnik GHS pozostawał na relatywnie stałym poziomie w obu grupach.

Tabela 26. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; adjustowana, średnia zmiana względem *baseline* [punkty] – globalny stan zdrowia (GHS), funkcjonowanie fizyczne oraz subskale objawowe według EORTC QLQ-C30 w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia (średnia różnica zmian między grupami, 95% CI) [1], [2].

Parametr	Grupa badana Olaparyb N=84	Grupa kontrolna Placebo N=54	MD [95% CI]*	Wartość p*
Globalny stan zdrowia (<i>Global Health Status; GHS</i>)	-1,20 [95% CI: -4,01; 1,62]	1,27 [95% CI: -2,58; 5,12]	-2,47 [-7,27; 2,33]	0,31
Funkcjonowanie fizyczne	-2,07	2,38	-4,45 [-8,75; -0,16]	0,04
Zmęczenie	3,53	-6,30	9,84 [3,97; 15,70]	0,001
Ból	6,25	7,98	-1,73 [-8,55; 5,10]	0,62
Nudności i wymioty	3,89	-1,90	5,79 [1,19; 10,38]	0,01
Bezsennaść	-2,33	-4,53	2,20 [-5,29; 9,69]	0,56
Duszność	1,76	-0,42	2,18 [-2,38; 6,73]	0,35
Utrata apetytu	4,69	-5,42	10,11 [3,60; 16,62]	0,003
Zaparcia	2,23	-0,55	2,78 [-3,30; 8,86]	0,37
Biegunka	-3,57	-6,08	2,50 [-3,25; 8,26]	0,39

* dane przedstawione w publikacji [2].

Analiza przeprowadzona na podstawie danych z pierwszych 6 miesięcy leczenia wskazała na brak istotnych statystycznie różnic między grupami odnośnie adjustowanej, średniej zmiany w punktacji GHS względem wartości wyjściowych; różnica zmian wyniosła -2,47 punktów (95% CI: -7,27; 2,33; p=0,31).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Średnia, wyjściowa punktacja w ocenie funkcjonowania fizycznego chorych również była wysoka i uległa poprawie wraz z czasem trwania badania. Różnica zmian między grupami w funkcjonowaniu fizycznym względem *baseline* wyniosła -4,45 punktów i była statystycznie istotna (95% CI: -8,75; -0,16; p=0,04). W przypadku czasu do trwałego, klinicznie istotnego pogorszenia w funkcjonowaniu fizycznym, nie raportowano istotnej statystycznie różnicy między grupami (mediany nie zostały osiągnięte; HR=1,38; 95% CI: 0,73; 2,63; p=0,32).

Analiza zmian w funkcjonowaniu emocjonalnym, poznawczym, społecznym oraz pełnieniu ról wykazała brak istotnych klinicznie różnic między grupami odnośnie średnich zmian względem stanu początkowego oraz brak istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu do trwałego, klinicznie istotnego pogorszenia [2].

Analiza zmian punktacji w skalach określających objawy wskazała na istotne statystycznie różnice między grupami na korzyść placebo w odniesieniu do oceny nasilenia zmęczenia, nudności i wymiotów oraz utraty apetytu, przy czym tylko dla utraty apetytu raportowana różnica wyniosła 10,11 punktu i była klinicznie istotna.

W zakresie czasu do trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia w kontekście ocenianych objawów nie raportowano różnic między grupami za wyjątkiem nudności i wymiotów oraz zaparcia, w przypadku których obserwowano istotną różnicę na korzyść placebo [2].

W publikacji [7] opisano wyniki dodatkowych analiz z zakresu jakości życia warunkowanej stanem zdrowia na podstawie danych z kwestionariusza EORTC-QLQ z rozszerzeniem PAN-26.

Moduł PAN26 przeznaczony jest tylko dla pacjentów z chorobami trzustki, a pytania w ankiecie dotyczą oceny: bólu, zaburzeń odżywianie, żółtaczkę, zaburzeń jelitowych, w tym m.in. wzdęć i niestrawności, zaburzeń smaku i suchości w jamie ustnej, a także problemów emocjonalnych związanych z chorobą oraz leczeniem (por. rozdz. 13.9.).

Tabela 27. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; zmiany jakości życia ocenianej według EORTC QLQ – PAN26 (adjustowana zmiana nasilenia objawu do 6. miesiąca leczenia względem *baseline* [punkty]; mediana czasu do trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia [miesiące]) [7].

Objaw		Grupa badana Olaparyb N=89	Grupa kontrolna Placebo N=58	MD [95% CI] HR [95% CI]*	Wartość p*
Ból	Zmiana nasilenia względem <i>baseline</i>	4,0	6,4	-2,4	0,34
	Czas do klinicznie istotnego pogorszenia	11,0	6,0	0,81 [0,48; 1,36]	0,42
Żółtaczka	Zmiana nasilenia względem <i>baseline</i>	0,7	0,5	0,2	0,89

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Objaw		Grupa badana Olaparyb N=89	Grupa kontrolna Placebo N=58	MD [95% CI] HR [95% CI]*	Wartość p*
	Czas do klinicznie istotnego pogorszenia	16,6	Nie osiągnięto	1,18 [0,60; 2,32]	0,64
Wzdęcia	Zmiana nasilenia względem <i>baseline</i>	3,5	2,0	1,5	0,62
	Czas do klinicznie istotnego pogorszenia	14,7	6,5	0,91 [0,52; 1,58]	0,74
Niestrawność	Zmiana nasilenia względem <i>baseline</i>	-2,9	-7,7	4,8	0,05
	Czas do klinicznie istotnego pogorszenia	20,9	Nie osiągnięto	1,21 [0,62; 2,33]	0,58
Suchość w ustach	Zmiana nasilenia względem <i>baseline</i>	-2,1	-5,5	3,4	0,26
	Czas do klinicznie istotnego pogorszenia	26,2	Nie osiągnięto	0,71 [0,36; 1,43]	0,34

* dane przedstawione w publikacji [7]. HR <1 wskazuje na korzyść olaparybu.

Adjustowana, średnia zmiana nasilenia objawów względem wartości wyjściowych oszacowana została za pomocą mieszanego modelu dla powtarzanych pomiarów, a czas do wystąpienia trwałego, klinicznego pogorszenia określono za pomocą testu log-rank.

W analizie uwzględniono 89 pacjentów poddanych terapii olaparybem oraz 58 chorych z grupy kontrolnej, którzy otrzymywali placebo. Stopień wypełnienia kwestionariusza wynosił odpowiednio 97,8% oraz 98,3%. Punktacja określająca nasilenie objawów była wyjściowo porównywalna w obu grupach i pozostawała niska oraz stała w czasie trwania badania.

Pomiędzy grupami nie raportowano istotnej klinicznie różnicy (zmiana o ≥ 10 punktów) w zakresie średniej zmiany nasilenia objawów ocenianych w ankiecie PAN-26. Czas do trwałego, klinicznie istotnego pogorszenia objawów nie różnił się istotnie statystycznie między grupą badaną a grupą kontrolną [7], co w przypadku porównania aktywnego leczenia względem placebo w populacji chorych poddanych wcześniejszej długiej, obciążającej chemioterapii jest korzystnym wynikiem.

5.1.11. Czas przeżycia bez pogorszenia jakości życia

W publikacji [6], a także [14] przedstawiano wyniki analizy *post-hoc* mającej na celu określenie czasu przeżycia bez jednoczesnego pogorszenia jakości życia z powodu objawów choroby lub zdarzeń/ działań niepożądanych zastosowanego leczenia (ang. *time without symptoms or toxicities*; TWIST), a także czasu przeżycia wolnego od progresji skorygowanego o jakość (ang. *quality-adjusted progression-free survival*; QA-PFS).

Ograniczona średnia dla PFS (ang. *restricted mean for PFS*; RM-PFS) została obliczona na podstawie pola po krzywą Kaplan-Meiera pomiędzy randomizacją a 29,8. miesiącem po randomizacji (maksymalny okres obserwacji w grupie kontrolnej). Wyniki dla QA-PFS uzyskano z subskali EQ-5D-5L dla okresu od

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



randomizacji do progresji choroby oraz RM-PFS, natomiast parametr TWiST oszacowano z RM-PFS pomniejszonego o czas po randomizacji, w którym występowała toksyczność leczenia.

Wyniki analizy wskazały, że wskaźnik RM-PFS był istotnie statystycznie dłuższy w wyniku stosowania olaparybu, a różnica między grupami wynosiła 4,8 miesiące (11,8 vs 7,0 miesiące; $p=0,009$). W czasie tego okresu nie obserwowano żadnych istotnych statystycznie ani klinicznie różnic między grupami w zakresie zmian średniego wskaźnika EQ-5D-5L. Odpowiednio, średnia parametru QA-PFS była statystycznie istotnie dłuższa w grupie badanej niż grupie kontrolnej otrzymującej placebo [6].

Pierwotna analiza parametru TWiST [6] wykazała istotną statystycznie przewagę terapii olaparybem względem podawania placebo w ramach leczenia podtrzymującego; różnica między grupami wynosiła 3,8 miesiąca (10,7 vs 6,9 miesiąca; $p=0,039$) w przypadku uwzględniania głównych kryteriów tj. nudności, wymiotów lub zmęczenia o nasileniu ≥ 2 stopnia. Zaktualizowana analiza parametru TWiST [14] potwierdziła znamienne przewagę olaparybu w zakresie czasu przeżycia bez objawów progresji choroby lub toksyczności leczenia, a różnica median między grupami wyniosła aż 7,5 miesiąca (14,6 vs 7,1 miesiąca; $p=0,001$).

Oznacza to, że długa ekspozycja na aktywne leczenie i wynikające z niego obciążenie zdarzeniami niepożądanymi nie wpływała na jakość życia warunkowaną stanem zdrowia chorych. Co więcej, u pacjentów poddanych terapii olaparybem obserwowano istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia bez jednoczesnego pogorszenia jakości życia z powodu objawów choroby lub zdarzeń/ działań niepożądanych zastosowanego leczenia.

Z kolei, analiza wrażliwości uwzględniająca główne kryteria oraz ból brzucha, biegunkę, zmniejszenie apetytu lub zaparcie, również wskazała na korzyść stosowania olaparybu, jakkolwiek raportowana różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (różnica między grupami: 3,4 miesiąca, $p=0,062$) [6].

Tabela 28. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; parametry określające przeżycie pacjentów skorygowane o jakość (średnia [miesiące lub punktacja]) [6], [14].

Parametr	Grupa badana Olaparyb N=92	Grupa kontrolna Placebo N=62	Różnica*	Wartość p*
RM-PFS	11,78	7,01	4,77	0,009
EQ-5D-5L[^]	0,78	0,81	-0,03	0,28
QA-PFS	9,18	5,65	3,53	0,016
TWiST (pierwotna analiza)	10,69	6,89	3,81	0,039
TWiST (analiza wrażliwości)	10,18	6,80	3,39	0,062
TWiST[#]	14,6	7,1	7,5	0,001[#]

* dane przedstawione w publikacji [6]. [^]wyższa punktacja wskazuje na lepszy stan zdrowia. [#] zaktualizowane dane w najnowszej analizie [14].

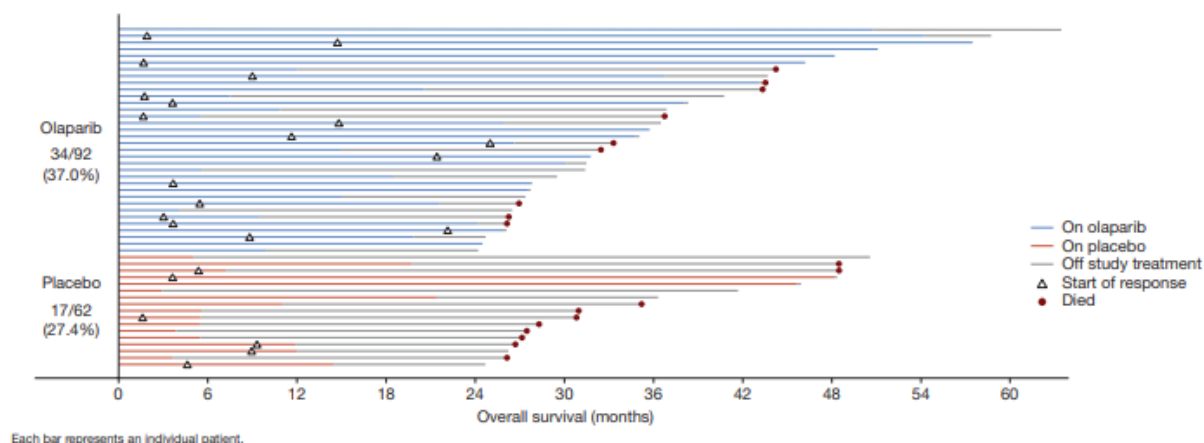
5.1.12. Dodatkowe subanalizy wyników badania POLO

W publikacji [9] opisano wyniki analizy mającej na celu określenie potencjalnych czynników wpływających na wystąpienie wczesnej progresji u pacjentów biorących udział w badaniu POLO.

Wczesną progresją, w niezależnej ocenie ekspertów z centralnej komisji, określano progresję lub zgon, który wystąpił w czasie 4 miesięcy od momentu randomizacji. W modelu krokowej logistycznej regresji uwzględniono takie czynniki wyjściowe jak: wiek, stężenie albumin i aktywność dehydrogenazy mleczanowej, globalny stan zdrowia (ang. *global health status*; GHS) oraz funkcjonowanie fizyczne pacjentów.

Wystąpienie wczesnej progresji raportowano u 62 z 154 pacjentów (40%), a ze względu na brak danych, w ramach wieloczynnikowej analizy uwzględniono 127 chorych, w tym 56 z wczesną progresją. W przypadku analizowanych czynników, za wyjątkiem wyjściowego funkcjonowania fizycznego nie potwierdzono istotnej zależności z ryzykiem wystąpienia wczesnej progresji u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki [9].

Opublikowano w formie plakatu konferencyjnego nowe wyniki badania POLO; spośród 151 pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę (olaparybu lub placebo), 51 (33,8%) charakteryzowało się długoterminowym przeżyciem (co najmniej 24 miesiące po randomizacji) [63].



Wykres 7. Wykres swimmer plot przedstawiający całkowite przeżycie i odpowiedź na leczenie w grupie 51 pacjentów z długoterminowym przeżyciem [63].

Łącznie 34 pacjentów w ramieniu olaparybu (37,0%) i 17 pacjentów w ramieniu placebo (27,4%) to osoby, w przypadku których stwierdzono długoterminowe przeżycie. Mediana czasu trwania leczenia w ramach badania wśród osób z długoterminowym przeżyciem wyniosła 25,9 miesiąca w ramieniu olaparybu (34 chorych) i 7,3 miesiąca w ramieniu placebo (17 chorych), w porównaniu z odpowiednio

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



7,5 miesiąca i 3,7 miesiąca w populacji będącej przedmiotem analizy bezpieczeństwa obejmującej odpowiednio 90 i 61 chorych w ramieniu olaparybu i w ramieniu placebo [63].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W MONOTERAPII W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM, ██████████ ██████████ GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI, Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI BRCA1/2, U KTÓRYCH NIE WYSTĄPIŁA PROGRESJA CHOROBY PO LECZENIU ZWIĄZKAMI PLATYNY

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 91 pacjentów poddanych leczeniu podtrzymującemu za pomocą olaparybu oraz 60 pacjentów otrzymujących placebo. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,0 miesiący (zakres: 0,8 – 45,3 miesiąca) w grupie badanej oraz 3,7 miesiąca (zakres: 0,1 – 30,1 miesiąca) w grupie kontrolnej [1].

Mediana względnej intensywności dawki wynosiła 99,3% (zakres: 45-100%) w grupie badanej oraz 100% (zakres: 35-100%) w grupie kontrolnej [1].

5.2.1 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 grupie.

Do zdarzeń niepożądanych najczęściej raportowanych w grupie badanej należało zmęczenie/ astenia oraz nudności, z kolei w grupie kontrolnej były to zmęczenie/ astenia oraz ból brzucha [1].

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

Tabela 29. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane[#] o jakimkolwiek stopniu nasilenia, które wystąpiły u ≥15% pacjentów w którejkolwiek z grup (n, %) [1].

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana olaparyb N=91	Grupa kontrolna placebo N=60	Różnica między grupami; pp [95% CI]*	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Jakiegokolwiek	87 (96%)	56 (93%)	2 [-5; 12]	1,02 [0,94; 1,14]	>0,05	-
Zmęczenie lub astenia	55 (60%)	21 (35%)	25 [7; 41]	1,73 [1,20; 2,58]	<0,05	3 [2; 10]
Nudności	41 (45%)	14 (23%)	22 [4; 36]	1,93 [1,19; 3,26]	<0,05	4 [2; 16]
Anemia [^]	25 (27%)	10 (17%)	11 [-3; 24]	1,65 [0,88; 3,19]	>0,05	-
Ból brzucha	26 (29%)	15 (25%)	4 [-12; 18]	1,14 [0,67; 1,98]	>0,05	-
Biegunka	26 (29%)	9 (15%)	14 [-1; 26]	1,90 [0,99; 3,79]	>0,05	-
Zmniejszenie apetytu	23 (25%)	4 (7%)	19 [5; 30]	3,79 [1,48; 10,17]	<0,05	5 [3; 14]
Zaparcia	21 (23%)	6 (10%)	13 [-0,02; 25]	2,31 [1,04; 5,34]	<0,05	7 [4; 166]
Wymioty	18 (20%)	9 (15%)	5 [-9; 17]	1,32 [0,65; 2,73]	>0,05	-

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Zdarzenie niepożądane	Grupa badana olaparyb N=91	Grupa kontrolna placebo N=60	Różnica między grupami; pp [95% CI]*	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Ból pleców	17 (19%)	10 (17%)	2 [-12; 14]	1,12 [0,56; 2,27]	>0,05	-
Artralgia	14 (15%)	6 (10%)	5 [-7; 16]	1,54 [0,65; 3,72]	>0,05	-

pp – punkty procentowe; #zdarzenia niepożądane, które raportowano w trakcie leczenia oraz w okresie do 30 dni po przerwaniu terapii. * dane przedstawione w publikacji [1]. ** obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ kategoria obejmowała: anemię, zmniejszenie poziomu hemoglobiny, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, obniżenie hematokrytu, erytopenię, anemię makrocytową, anemię normobarwliwą, anemię normocytową normobarwliwą oraz anemię normocytową.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu względem placebo wykazało:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, anemii, bólu brzucha, biegunki, wymiotów, bólu pleców oraz artralgii o jakimkolwiek stopniu nasilenia;
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe ryzyko wystąpienia:
 - zmęczenia/ astenii, nudności, zmniejszenia apetytu oraz zaparc o jakimkolwiek stopniu nasilenia.

5.2.2 Zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥ 3 stopnia

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia określonych jako związane ze stosowaniem olaparybu, należały: anemia (11,0%) oraz zmęczenie/ astenia (5,0%). W grupie kontrolnej, do działań niepożądanych w ≥ 3 . stopniu nasilenia traktowanych jako związane z zastosowanym leczeniem, należały: anemia (3%), zmęczenie/ astenia, nudności, ból brzucha, wymioty oraz ból pleców (każde 2%) [1].

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

Tabela 30. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane[#] nasileniu ≥ 3 stopnia (n, %) [1], [3].

Zdarzenie niepożądane o nasileniu ≥ 3	Grupa badana olaparyb N=91	Grupa kontrolna placebo N=60	Różnica między grupami; pp [95% CI]*	RR/ OR _{Peto} [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Jakiegokolwiek*	36 (40%)	14 (23%)	16 [-0,02; 31]	1,70 [1,03; 2,90]	<0,05	6 [3; 115]
Jakiegokolwiek[§]	44/90 (48,9%)	15/61 (24,6%)	-	1,99 [1,25; 3,28]	<0,05	5 [3; 12]
Zmęczenie lub astenia	5 (5%)	1 (2%)	4 [-4; 11]	3,30 [0,53; 21,08]	>0,05	-
Nudności	0 (0%)	1 (2%)	-2 [-9; 3]	Peto OR=0,08 [0,001; 4,43]	>0,05	-
Anemia*^	10 (11%)	2 (3%)	8 [-2; 17]	3,30 [0,86; 13,15]	>0,05	-
Anemia[§]	11/90 (12,2%)	2/61 (3,3%)	-	3,73 [0,98; 14,73]	>0,05	-
Ból brzucha	2 (2%)	1 (2%)	1 [-8; 6]	1,32 [0,18; 9,97]	>0,05	-
Biegunka	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-
Zmniejszenie	3 (3%)	0 (0%)	3 [-3; 9]	Peto OR=5,38	>0,05	-

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Zdarzenie niepożądane o nasileniu ≥ 3	Grupa badana olaparyb N=91	Grupa kontrolna placebo N=60	Różnica między grupami; pp [95% CI]*	RR/ OR _{Peto} [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
apetytu				[0,52; 55,13]		
Zaparcia	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-	-
Wymioty	1 (1%)	1 (2%)	-1 [-8; 5]	0,66 [0,07; 6,26]	>0,05	-
Ból pleców	0 (0%)	1 (2%)	-2 [-9; 3]	Peto OR=0,08 [0,001; 4,43]	>0,05	-
Artralgia	1 (1%)	0 (0%)	1 [-5; 6]	Peto OR=5,26 [0,10; 288,47]	>0,05	-

pp – punkty procentowe; # zdarzenia niepożądane, które raportowano w trakcie leczenia oraz w okresie do 30 dni po przerwaniu terapii; * dane przedstawione w publikacji [1] – DCO1. ** obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy. ^ kategoria obejmowała: anemię, zmniejszenie poziomu hemoglobiny, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, obniżenie hematokrytu, erytopenię, anemię makrocytową, anemię normobarwliwą, anemię normocytową normobarwliwą oraz anemię normocytową. & dane przedstawione w publikacji [3] – DCO2.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu względem placebo wykazało:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - zmęczenia/ astenii, nudności, anemii, bólu brzucha, zmniejszenia apetytu, wymiotów, bólu pleców oraz artralgi o nasileniu 3-4 stopnia;
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia.

Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej nie odnotowano żadnego przypadku biegunki czy zaparcia o nasileniu 3-4 stopnia.

W publikacji [3] przedstawiono zaktualizowane dane raportowane w dłuższym okresie obserwacji, według których wystąpienie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia miało miejsce u 49% chorych leczonych olaparybem (z których najczęściej raportowano anemię – 12,2%) oraz u 25% chorych otrzymujących placebo (z których najczęściej raportowano anemię, hiperglikemię oraz ból w nadbrzuszu – 3,3%). Różnica między grupami była istotna statystycznie (RR=1,99; 95% CI: 1,25; 3,28; $p < 0,05$).

5.2.3. Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane

Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowano u 24% pacjentów w grupie badanej oraz u 15% chorych w grupie kontrolnej otrzymującej placebo [1].

Tabela 31. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; ciężkie zdarzenia niepożądane (n, %) [1].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=91	Grupa kontrolna placebo N=60	RR [95% CI]**	RD [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Ciężkie zdarzenia niepożądane	22** (24%)	9** (15%)	1,61 [0,82; 3,26]	0,09 [-0,04; 0,21]	>0,05	-

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (24% vs 15%; RR=1,61; 95% CI: 0,82; 3,26; p>0,05).

Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem

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

U jednego pacjenta z grupy badanej wystąpiła perforacja w obrębie dwunastnicy (w związku z założonym stentem) w 15. dniu po podaniu ostatniej dawki leku. Zgon pacjenta nastąpił już po 30-dniowym okresie obserwacji od zakończenia leczenia w ramach badania. Wystąpienie wcześniejszej perforacji dwunastniczej było wpisane do historii choroby pacjenta jeszcze przed randomizacją do badania POLO [1].

5.2.4. Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania

Zdarzenia niepożądane, które były przyczyną trwałego przerywania leczenia raportowano u 5% chorych poddanych terapii olaparybem oraz 2% pacjentów w grupie kontrolnej, które otrzymywały placebo [1].

Występujące u chorych zdarzenia/ działania niepożądane były najczęściej dobrze kontrolowane dzięki modyfikacji dawkowania.

Tabela 32. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; wycofanie z badania/ przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (n, %) [1], [3].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=91	Grupa kontrolna placebo N=60	Różnica między grupami; pp [95% CI]	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych*	5 (5%)	1 (2%)	4 [-4; 11]*	3,30 [0,53; 21,08]	>0,05	-
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych [§]	8,9%	1,6%	-	5,42 [0,92; 33,07]	>0,05	-

pp – punkty procentowe; * dane przedstawione w publikacji [1] – DCO1. ** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych. & dane przedstawione w publikacji [3] – DCO2.

Oszacowane ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerywania leczenia i wycofania z badania wskazało na brak istotnej statystycznie różnicy między grupami (RR=3,30; 95% CI: 0,53; 21,08; p>0,05).

Dane raportowane w dłuższym okresie obserwacji [3] wskazały, że zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania leczenia wystąpiły u 8,9% chorych w grupie badanej oraz 1,6% pacjentów otrzymujących placebo. Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic między grupami

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



(RR=5,42; 95% CI: 0,92; 33,07; p>0,05).

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

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=91	Grupa kontrolna placebo N=60	Różnica między grupami; pp [95% CI]*	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Redukcja dawki z powodu działań niepożądanych	15 (16%)	2 (3%)	13 [2; 23]	4,95 [1,34; 19,06]	<0,05	7 [4; 29]
Przerwanie dawkowania z powodu działań niepożądanych	32 (35%)	3 (5%)	30 [17; 42]	7,03 [2,47; 21,11]	<0,05	3 [2; 5]

pp – punkty procentowe; * dane przedstawione w publikacji [1]. ** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W porównaniu do placebo stosowanie olaparybu wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych, które wymagały redukcji dawki leku (16% vs 3%; NNH=7) lub chwilowego przerwania dawkowania (35% vs 5%; NNH=3).

5.2.6. Charakterystyka określonych zdarzeń niepożądanych: jak zmęczenie, nudności, anemia i wymioty

W publikacji [12] przedstawiono wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa olaparybu w porównaniu do placebo w odniesieniu do występowania takich zdarzeń/ działań niepożądanych jak: zmęczenie/ astenia, nudności, anemia i wymioty.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania analizowanych zdarzeń/ działań niepożądanych, czas od rozpoczęcia leczenia, do wystąpienia pierwszego epizodu, czas trwania pierwszego epizodu działania niepożądanego, a także odsetek pacjentów, u których konieczne było zastosowanie leczenia wspomagającego oraz przerwanie/ redukcja dawkowania oraz trwałe przerwanie leczenia z powodu ww. zdarzeń/ działań niepożądanych [12].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 34. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; wystąpienie zmęczenia/ astenii, nudności, anemii i wymiotów w czasie leczenia (n, %; mediana [miesiące]) [12].

Działanie niepożądane	Grupa badana olaparyb N=91	Grupa kontrolna placebo N=60	RR/ OR _{Peto} [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Zmęczenie/ astenia					
Wystąpienie zdarzenia	55 (60%)	21 (35%)	1,73 [1,20; 2,58]	<0,05	3 [2; 10]
3 stopień nasilenia	5 (5%)	1 (2%)	Peto OR=2,71 [0,51; 14,29]	>0,05	-
4 stopień nasilenia	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Czas do wystąpienia pierwszego epizodu	0,49	0,79	-	-	-
Czas trwania pierwszego epizodu	4,14	1,25	-	-	-
Zdarzenia z datą ustąpienia	19/55 (35%)	9/21 (43%)	0,81 [0,45; 1,54]	>0,05	-
Zastosowanie terapii wspomagającej	3/ 55 (5%)	1/ 21 (5%)	1,15 [0,18; 7,85]	>0,05	-
Przerwanie dawkowania z powodu zdarzenia	4 (4%)	1 (2%)	2,64 [0,41; 17,37]	>0,05	-
Redukcja dawki z powodu zdarzenia	5 (5%)	1 (2%)	3,30 [0,53; 21,08]	>0,05	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia	2 (2%)	0 (0%)	Peto OR=5,31 [0,31; 91,11]	>0,05	-
Nudności					
Wystąpienie zdarzenia	41 (45%)	14 (23%)	1,93 [1,19; 3,26]	<0,05	4 [2;16]
3 stopień nasilenia	0 (0%)	1 (2%)	Peto OR=0,08 [0,001; 4,43]	>0,05	-
4 stopień nasilenia	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Czas do wystąpienia pierwszego epizodu	0,16	0,79	-	-	-
Czas trwania pierwszego epizodu	1,51	0,77	-	-	-
Zdarzenia z datą ustąpienia	24/41 (59%)	11/14 (79%)	0,75 [0,52; 1,18]	>0,05	-
Zastosowanie terapii wspomagającej	19/ 41 (46%)	5/ 14 (36%)	1,30 [0,66; 2,99]	>0,05	-
Przerwanie dawkowania z powodu zdarzenia	1 (1%)	0 (0%)	Peto OR=5,26 [0,10; 288,5]	>0,05	-
Redukcja dawki z powodu zdarzenia	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Anemia					
Wystąpienie zdarzenia	25 (27%)	10 (17%)	1,65 [0,88; 3,19]	>0,05	-
3 stopień nasilenia	9 (10%)	2 (3%)	2,97 [0,76; 11,97]	>0,05	-
4 stopień nasilenia	1 (1%)	0 (0%)	Peto OR=5,26 [0,10; 288,5]	>0,05	-
Czas do wystąpienia pierwszego epizodu	1,25	1,15	-	-	-
Czas trwania pierwszego epizodu	1,48	0,33	-	-	-
Zdarzenia z datą ustąpienia	19/25 (76%)	8/10 (80%)	0,95 [0,66; 1,60]	>0,05	-
Zastosowanie terapii wspomagającej	14/ 25 (56%)	4/ 10 (40%)	1,40 [0,69; 3,51]	>0,05	-

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Działanie niepożądane	Grupa badana olaparyb N=91	Grupa kontrolna placebo N=60	RR/ OR _{Peto} [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Przerwanie dawkowania z powodu zdarzenia	9 (10%)	0 (0%)	5,77 [1,46; 22,76]	<0,05	10 [5; 27]
Redukcja dawki z powodu zdarzenia	4 (4%)	0 (0%)	5,44 [0,72; 41,11]	>0,05	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Wymioty					
Wystąpienie zdarzenia	18 (20%)	9 (15%)	1,32 [0,65; 2,73]	>0,05	-
3 stopień nasilenia	1 (1%)	1 (2%)	0,66 [0,07; 6,26]	>0,05	-
4 stopień nasilenia	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Czas do wystąpienia pierwszego epizodu	0,95	1,25	-	-	-
Czas trwania pierwszego epizodu	0,05	0,03	-	-	-
Zdarzenia z datą ustąpienia	18/18 (100%)	9/9 (100%)	-	-	-
Zastosowanie terapii wspomagającej	5/ 18 (28%)	4/ 9 (44%)	0,625 (0,23; 1,81]	>0,05	-
Przerwanie dawkowania z powodu zdarzenia	4 (4%)	1 (2%)	2,64 [0,41; 17,37]	>0,05	-
Redukcja dawki z powodu zdarzenia	2 (2%)	0 (0%)	Peto OR=5,31 [0,31; 91,11]	>0,05	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia	1 (1%)	0 (0%)	Peto OR=5,26 [0,10; 288,5]	>0,05	-

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Profil zdarzeń/ działań niepożądanych raportowanych w czasie leczenia olaparybem u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki był zgodny z obserwacjami z badań dotyczących leczenia innych typów nowotworów.

W porównaniu do stosowania placebo, leczenie podtrzymujące olaparybem wiązało się tylko z istotnie większym ryzykiem wystąpienia: zmęczenia/ astenii, nudności oraz przerwania dawkowania z powodu anemii.

Najczęściej obserwowane zdarzenia/ działania niepożądane, takie jak zmęczenie/ astenia, nudności, anemia oraz wymioty występowały na wczesnym etapie leczenia, były dobrze kontrolowane objawowo i rzadko prowadziły do przerwania terapii [12].

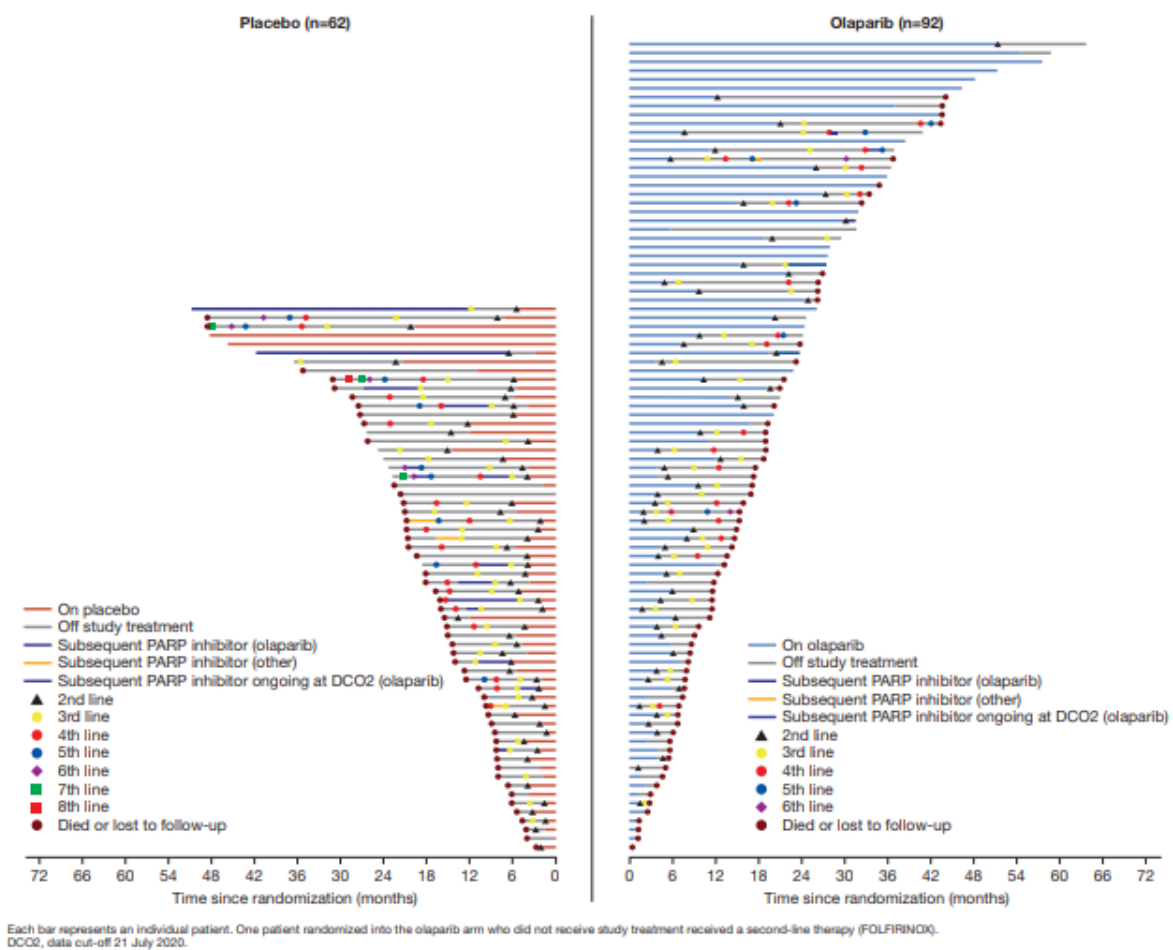
5.2.7. Inne

W żadnej z grup nie raportowano żadnego przypadku wystąpienia zespołu mielodysplastycznego ani ostrej białaczki szpikowej. U 2 pacjentów, którzy otrzymywali placebo, po zakończeniu badania rozpoznano nowe pierwotne nowotwory tj. raka odbytnicy u 1 chorego oraz prawdopodobnie raka jajnika u drugiej pacjentki, który zakończył się zgonem [1].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [redacted] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.

W grupie badanej poddanej leczeniu olaparybem raportowano jeden przypadek zapalenia płuc o nasileniu 1 stopnia, który został określony jako nieciężki i niezwiązany z zastosowanym leczeniem oraz nie wymagał modyfikacji dawkowania olaparybu [1].

Na poniższym wykresie zaprezentowano zastosowanie terapii drugiej i późniejszych linii po przerwaniu leczenia podtrzymującego olaparybem lub placebo w ramach badania POLO, w grupie pacjentów z rakiem trzustki z przerzutami i mutacją w linii zarodkowej BRCA, u których nie doszło do progresji choroby po co najmniej 16 tygodniach leczenia pierwszej linii chemioterapią opartą na związkach platyny [64].



Wykres 8. Wykres swimmer plot dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, przedstawiający całkowite przeżycie i czas leczenia w ramach badania oraz zastosowanie kolejnych terapii [64]

Spśród pacjentów ujętych w ramach analizy bezpieczeństwa leczenie w ramach badania przerwało 77/90 pacjentów (85,6%) w ramieniu olaparybu i 59/61 pacjentów (96,7%) w ramieniu placebo. Wśród osób, które przerwały leczenie odsetek pacjentów, u których odnotowano co najmniej jedną kolejną terapię, wyniósł 72,7% (56/77) w ramieniu olaparybu i 91,5% (54/59) w ramieniu placebo. Ogółem 6

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



pacjentów (7,8%) z ramienia olaparybu i 16 pacjentów (27,1%) z ramienia placebo otrzymało kolejny inhibitor PARP; 45 pacjentów (58,4%) z ramienia olaparybu i 42 pacjentów (71,2%) z ramienia placebo otrzymało chemioterapię opartą na związkach platyny jako leczenie podtrzymujące. Jeden pacjent z ramienia placebo otrzymał inhibitor PARP dwukrotnie, w trzeciej i piątej linii. Jeden dodatkowy pacjent przydzielony losowo do ramienia olaparybu, który nie otrzymał leku w ramach badania, otrzymał również leczenie drugiego rzutu preparatem FOLFIRINOX. Każdą kolejną linię terapii otrzymywał większy odsetek pacjentów z ramienia placebo niż z ramienia olaparybu [64].

5.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W MONOTERAPII W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM, ██████████ ██████████ GRUCZOLAKORAKIEM TRZUSTKI, Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI BRCA1/2, U KTÓRYCH NIE WYSTĄPIŁA PROGRESJA CHOROBY PO LECZENIU ZWIĄZKAMI PLATYNY

Wyniki badania RCT o akronimie POLO [1]-[14] 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 dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki wiązało się z istotnym klinicznie i:

- istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,6 miesiące mediany czasu przeżycia wolnego od progresji i redukcją ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 47% w ocenie centralnej niezależnej komisji (DCO1: 7,4 vs 3,8 miesiąca; HR=0,53; 95% CI: 0,35; 0,82; p=0,004);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 3 miesiące mediany czasu przeżycia wolnego od progresji i redukcją ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 51% w ocenie badacza (DCO2: 6,7 vs 3,7 miesiąca; HR=0,49; 95% CI: 0,33; 0,73; p=0,0004);
- ponad 2-krotnie większym odsetkiem pacjentów wolnych od progresji w 6., jak i 24. miesiącu od rozpoczęcia leczenia (odpowiednio: 53,0% vs 23,0%; 22,1% vs 9,6%);
- ponad 4-krotnie wyższym odsetkiem pacjentów wolnych od progresji po 36 miesiącach od rozpoczęcia leczenia oszacowanym na podstawie krzywych Kaplan-Meiera (23,1% vs 5,4%),
- ponad 2-krotnie większą szansą wystąpienia odpowiedzi na leczenie (DCO1: 23,1% vs 11,5%; OR=2,30; 95% CI: 0,89; 6,76);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o ponad 2 lata mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DCO1: 24,9 vs 3,7 miesięcy);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,7 miesiąca mediany czasu od randomizacji do przerwania terapii (DCO2: 7,5 vs 3,8 miesiąca; HR=0,43; 95% CI: 0,29; 0,63; p<0,0001);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,6 miesiąca mediany czasu przeżycia od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii i redukcją ryzyka zastosowania kolejnego

leczenia przeciwnowotworowego o 56% (DCO2: 9,0 vs 5,4 miesiący; HR=0,44; 95% CI: 0,30; 0,67; $p < 0,0001$);

- blisko 6-krotnie większym odsetkiem pacjentów niewymagających kolejnej terapii przeciwnowotworowej w 36. miesiącu od rozpoczęcia leczenia (21,5% vs 3,6%; $p < 0,0001$);
- wydłużeniem aż o 7,6 miesiąca mediany czasu przeżycia do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu (DCO2: 16,9 vs 9,3 miesiący; HR=0,66; 95% CI: 0,43; 1,02; $p = 0,0613$);
- nominalnie istotnym statystycznie wydłużeniem o 5,3 miesiąca mediany czasu przeżycia od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (DCO2: 14,9 vs 9,6 miesiący; HR=0,61; 95% CI: 0,42; 0,89; $p = 0,0111$);
- istotnym statystycznie wydłużeniem o 3,5 miesiąca czasu przeżycia wolnego od progresji skorygowanego o jakość życia [QA-PFS] (9,18 vs 5,65 miesiąca; $p = 0,016$);
- 3-krotnym wydłużeniem czasu do wystąpienia trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia stanu zdrowia (21,2 vs 6,0 miesiąca; HR=0,72; 95% CI: 0,41; 1,27; $p = 0,25$);
- istotnym statystycznie wydłużeniem o 7,5 miesiąca czasu przeżycia bez jednoczesnego pogorszenia jakości życia z powodu objawów progresji choroby lub działań/zdarzeń niepożądanych zastosowanego leczenia [TWiST] (14,6 vs 7,1 miesiąca; $p = 0,001$).

Należy podkreślić, że od 6. miesiąca po rozpoczęciu leczenia, ponad dwukrotnie większy odsetek pacjentów poddanych terapii podtrzymującej olaparybem pozostawał wolny od progresji w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: 53,0% vs 23,0%; 33,7% vs 14,5%; 27,6% vs 9,6% oraz 22,1% vs 9,6%, odpowiednio w 6., 12., 18. oraz 24. miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Co istotne, po 36 miesiącach, ponad 4-krotnie większy odsetek pacjentów w grupie badanej pozostawał wolny od progresji choroby w porównaniu z grupą kontrolną; 23,1% vs 5,4%.

Korzyść w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji była spójna w analizowanych podgrupach pacjentów, a wyniki analizy *post-hoc* dla parametru TWiST wskazały, że istotna poprawa odnośnie czasu przeżycia wolnego od progresji utrzymywała nawet po uwzględnieniu toksyczności leczenia.

W odniesieniu do jakości życia warunkowanej stanem zdrowia (HRQoL) mierzonej przede wszystkim na podstawie zmiany globalnego stanu zdrowia - *Global Health Status* (GHS) za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, 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.

U pacjentów leczonych olaparybem obserwowano także ponad 3-krotnie dłuższy czas do wystąpienia trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia stanu zdrowia w porównaniu do stosowania placebo, choć

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [redacted] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



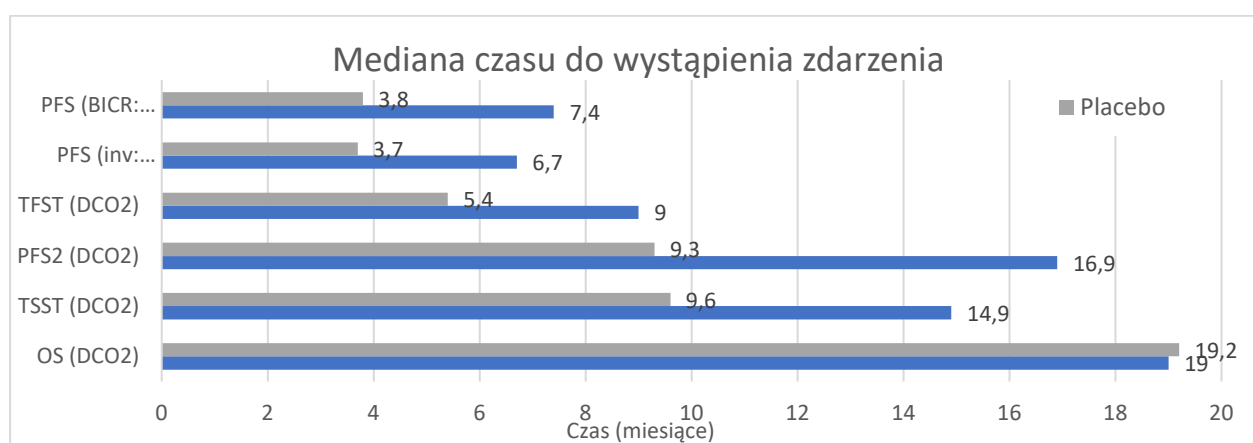
różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (21,2 vs 6,0 miesiąca; HR=0,72; 95% CI: 0,41; 1,27; p=0,25).

W wyniku leczenia podtrzymującego za pomocą olaparybu raportowano także wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie niż w grupie kontrolnej, jakkolwiek oszacowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (23,1% vs 11,5%; OR=2,30; 95% CI: 0,89; 6,76; p=0,10). Co istotne, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie olaparybem wynosiła ponad 2 lata (24,9 miesiąca), podczas gdy w grupie kontrolnej jedynie 3,7 miesiąca.

Ponadto, stosowanie olaparybu wiązało się z wydłużeniem aż o 7,6 miesiąca czasu od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu (p=0,0613), co sugeruje, że terapia olaparybem wpłynęła także na większą skuteczność leczenia drugiej linii.

Na podstawie danych dojrzałych w 46%, wyniki cząstkowej analizy nie wykazały istotnej różnicy między grupami w zakresie przeżycia całkowitego (18,9 vs 18,1 miesiąca; HR=0,91; 95% CI: 0,56; 1,46; p=0,68) [1]. Końcowe dane z zakresu OS przedstawione w publikacji [3] (ang. *data cutoff*: 21 lipiec 2021 r.) również wskazały na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu przeżycia całkowitego, niemniej wynika to z faktu, że moc statystyczna badania POLO oraz wielkość uwzględnionej populacji nie była wystarczająca (19,0 vs 19,2; HR=0,83; 95% CI: 0,56; 1,22; p=0,3487).

Jednocześnie, po upływie 36 miesięcy od rozpoczęcia leczenia w grupie badanej raportowano 2-krotnie większy odsetek pacjentów żyjących niż w grupie kontrolnej (33,9% vs 17,8%), a oszacowane na podstawie dostępnych danych ryzyko względne zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata było istotnie statystycznie niższe w grupie leczonej olaparybem w porównaniu do podawania placebo (RR=0,81; 95% CI: 0,66; 0,98; p<0,05) [3].



Wykres 9. Zestawienie wyników końcowej analizy skuteczności klinicznej olaparybu względem placebo w badaniu POLO [3]. BICR – ang. *blinded independent central review*; analiza dokonana przez niezależną komisję centralną. Inv – ang. *investigators*– analiza dokonana przez badaczy.

Olaparyb był ogólnie dobrze tolerowany, a obserwowane zdarzenia niepożądane były łatwe do przewidzenia i nie kumulowały się. Pomiędzy grupami nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ($p>0,05$) w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, niezależnie od nasilenia (RR=1,02; 95% CI: 0,94; 1,14);
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,61; 95% CI: 0,82; 3,26).

Do najczęściej raportowanych działań/ zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie/ astenia, nudności oraz zmniejszenie apetytu, które obserwowano istotnie częściej w grupie badanej poddanej terapii olaparybem. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia i rzadko prowadziła do wycofania chorych z badania (5% vs 2%; RR=3,30; 95% CI: 0,53; 21,08). Zdarzenia niepożądane były dobrze kontrolowane dzięki modyfikacji dawkowania olaparybu stąd też obserwowany w grupie badanej istotnie większy odsetek pacjentów, u których zmniejszono dawkę leku lub przerwano dawkowanie ze względu na działania niepożądane. Jedynym zdarzeniem niepożądany o nasileniu ≥ 3 . stopnia, które raportowano u $\geq 5\%$ chorych w grupie badanej była anemia oraz zmęczenie. W żadnej z porównywanych grup nie raportowano żadnego przypadku zespołu mielodysplastycznego, ostrej białaczki szpikowej ani rozwoju nowego pierwotnego nowotworu.

Wyniki analizy bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w ramach badania POLO były zgodne z obserwacjami w badaniach klinicznych III fazy dotyczących leczenia olaparybem innego rodzaju nowotworów.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Zidentyfikowano 1 raport przypadku, który dotyczył pacjentki z zaawansowanym rakiem trzustki poddanej chemioterapii opartej na związkach platyny, a następnie leczeniu olaparybem [17].

W poniższej tabeli opisano zidentyfikowany raport przypadku [17].

Podczas aktualizacji Analizy klinicznej odnaleziono 4 publikacje, w których opisano 5 przypadków terapii podtrzymującej olaparybem w populacji pacjentów z rakiem trzustki i mutacją w genie BRCA2 [65], [66], [67], [68].

Tabela 35. Raport przypadku [17]. Opisy przypadków zidentyfikowane podczas aktualizacji Analizy klinicznej [65], [66], [67], [68].

[ref]	Opis przypadku
<p>Marco 2020 [17]</p>	<p>W publikacji przedstawiono opis przypadku 41-letniej pacjentki, u której zdiagnozowano śluzowego gruczolakotorbielakoraka trzustki (ang. <i>pancreatic mucinous cystadenocarcinoma</i>) z przerzutami do jajnika oraz otrzewnej. U chorej nie występowały osobnicze ani rodzinne czynniki ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego.</p> <p>Pacjentka poddana została 12 cyklom chemioterapii opartej na gemcytabinie z oksaliplatyną (schemat GEMOX), a po uzyskaniu częściowej odpowiedzi na leczenie, możliwe było przeprowadzenie radykalnego zabiegu chirurgicznego. Po upływie roku od zastosowanego leczenia, u pacjentki udokumentowano lokalną wznowę i ponownie wdrożono chemioterapię w schemacie GEMOX (12 cykli), w wyniku której uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie.</p> <p>Po siedmiu latach u chorej rozpoznano kolejną wznowę miejscową niekwalifikującą się do chirurgicznej resekcji. Chora poddana została chemioterapii w schemacie FOLFIRINOX i po 8 cyklach osiągnęła częściową odpowiedź na leczenie. Przeprowadzone badanie genetyczne wykazało u pacjentki obecność germinalnej mutacji w genie <i>BRCA1</i>. Ze względu na toksyczność chemioterapii oraz udokumentowaną mutację <i>BRCA1</i> u chorej wprowadzono leczenie podtrzymujące olaparybem w dawce 300 mg/ 2xdobę (tabletki). Po 3 miesiącach terapii zaobserwowano prawie całkowitą metaboliczną odpowiedź na leczenie z redukcją średnicy zmiany nowotworowej, której utrzymywanie się potwierdzono w badaniu tomograficznym po 7 miesiącach od rozpoczęcia stosowania olaparybu.</p> <p>Leczenie olaparybem było dobrze tolerowane; u pacjentki raportowano anemię o nasileniu 2. stopnia oraz zmęczenie o nasileniu 1. stopnia, co jak podkreślono, pozostawało zgodne z obserwacjami w badaniu POLO.</p>
<p>Typ badania: IVC[^]. Sponsor: brak informacji.</p>	

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



**Sutton 2021
[65]**

Opis przypadku dotyczy 56-letniego pacjenta, u którego wykryto gruczolaka przewodowego trzustki (ang. *pancreas ductal adenocarcinoma*) z inwazją okołonerkową i limfatyczną. Pacjent nie miał znaczących osobniczych i rodzinnych czynników ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego, ani historii leczenia chirurgicznego. Chorego poddano resekcji zmiany nowotworowej; farmakologiczne leczenie rozpoczęto od czteromiesięcznej chemioterapii adjuwantowej opartej na gemcytabinie i kapecytabinie. Przed zakończeniem zaplanowanej terapii uwidoczniło uszkodzenie wątroby w segmencie V o długości 1 cm. Zmieniono schemat terapii na FOLFIRINOX (5-fluorouracyl, oksaliplatynę, irynotekan i kwas folinowy) przez trzy miesiące. Przerzut obecny w wątrobie uległ zmniejszeniu a następnie pacjent został podany operacji usunięcia tej zmiany. Po 2 latach od wykonania hepatektomii, podczas obrazowania ujawniono nową zmianę w obrębie płata ogoniastego (4 cm); biopsja przeziębna potwierdziła gruczolaka pochodzenia trzustkowego. Wykryto mutację linii zarodkowej BRCA2. Chory przez 4 miesiące otrzymywał chemioterapię w schemacie FOLFIRINOX, a następnie był poddany radioterapii i kolejno rozpoczęto leczenie podtrzymujące **olaparybem**. W ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii inhibitorem PARP pacjent doświadczył postępującego zmniejszania się zmiany. W czasie sporządzenia opisu przypadku minęły 4 lata od postawienia diagnozy i podczas terapii olaparybem pacjent pozostał bezobjawowy.

**Assaf 2021
[66]**

W publikacji umieszczono dwa opisy przypadków.

Pierwszy opis dotyczy 48-letniego mężczyzny, u którego w grudniu 2014 roku zdiagnozowano słabo zróżnicowanego gruczolakoraka części ogonowej trzustki z rakiem otrzewnej. Wyjściowa wartość CA19-9 u chorego wyniosła 450 kU/l; po łącznie 14 cyklach chemioterapii w schemacie FOLFIRNOX CA19-9 uległo normalizacji; uzyskano bardzo dobrą odpowiedź na leczenie. Z uwagi na fakt, że pacjent miał przerzutowego raka trzustki z mutacją germinálną w obrębie genu BRCA2, w październiku 2015 r. został włączony do badania klinicznego oceniającego **olaparyb** jako terapię podtrzymującą. Chory dobrze znosił leczenie, utrzymywał również dobrą kliniczną i radiologiczną odpowiedź. Po 12 miesiącach terapii olaparybem u pacjenta pojawił się silny ból głowy i zdiagnozowano u niego nowotwór opon mózgowo-rdzeniowych bez przerzutów śródmiaższowych do mózgu. Pomimo zmian w ośrodkowym układzie nerwowym u chorego utrzymywał się prawidłowy poziom CA19-9; w tomografii komputerowej ciała nie wykryto przerzutów. Następnie pacjent otrzymał pięć sesji radioterapii. U chorego rozwinęło się wodogłowie spowodowane zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych i wystąpiło krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego wtórnie do nadciśnienia wrotnego i zajęcia naczyń, co doprowadziło w krótkim czasie (mniej niż miesiąc) do śmierci pacjenta.

W drugim opisie przedstawiono 54-letniego pacjenta, który w marcu 2018 r. został zdiagnozowany ze słabo zróżnicowanym gruczolakorakiem głowy trzustki. Jego przedoperacyjny CA19-9 wynosił 100 Ku/L. Chory przeszedł pankreatoduodenektomię, a następnie był leczony pięcioma cyklami chemioterapii adjuwantowej z gemcytabiną. Po 7 miesiącach od diagnozy u pacjenta pojawiły się zmiany w wątrobie i poziom CA19-9 zwiększył się do 200 Ku/L; rozpoczęto leczenie schematem FOLFIRINOX (18 miesięcy) z kontrolą guza. W marcu 2020 r. stwierdzono przerzuty do wątroby i płuc z limfadenopatiami zaotrzewnowymi. Wykonano badania genetyczne i wykryto mutację germinálną w genie BRCA2. Pacjent otrzymał chemioterapię opartą na cisplatynie i 5-fluorouracylu (6 cykli), na którą uzyskał dobrą odpowiedź. Była ona słabo tolerowana przez chorego, dlatego rozpoczęto podawanie **olaparybu** jako terapię podtrzymującą. Po 4 miesiącach leczenia inhibitorem PARP na twarzy oraz skórze głowy chorego pojawiły się podskórne guzki, które zostały poddane biopsji; potwierdziła ona przerzuty z gruczolakoraka trzustki. Niespodziewanie nastąpiła szybka zmiana stanu ogólnego pacjenta prowadząca do śmierci w ciągu 2 tygodni.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



**Rubinson 2021
[67]**

U 52-letniej kobiety wykryto gruczolakoraka podstawy trzustki z przerzutami do otrzewnej i ściany jamy brzusznej. Pierwotny poziom markera nowotworowego CA 19-9 wyniósł 1081 U/ml. U chorej wykonano badania genetyczne i wykryto mutację BRCA2 w linii zarodkowej.

W pierwszej linii leczenia pacjentka otrzymała chemioterapię w schemacie FOLFIRINOX. Nastąpiła redukcja w objętości guza o 89% (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1), z 67% redukcją w guzie trzustki i pełną odpowiedzią w guzku ściany jamy brzusznej. Poziom CA 19-9 zmalał do 12 U/ml. Z powodu wystąpienia neuropatii, oksaliplatyna została odstawiona po 10 cyklach. Pacjentka krótkotrwale kontynuowała terapię 5-fluorouracylem, leukoworyną i irynotekaniem. Leczenie chemioterapeutyczne przerwano po 12 cyklu, ze względu na toksyczność chemioterapii. Po dwumiesięcznej przerwie pacjentka została zgłoszona do badania POLO i pozostała w nim przez 5 miesięcy. Po tym czasie chora doświadczyła stopniowo nasilającego się bólu brzucha, a poziom CA 19-9 wzrósł do 174 U/ml. Ponowne skany tomografii komputerowej wykazały wzrost wielkości guza trzustki; pacjentka została wyłączona z badania POLO. Chora była następnie ponownie leczona za pomocą schematu FOLFIRINOX. Po 4 cyklach chemioterapii odstawiono oksaliplatynę. Pacjentka kontynuowała terapię 5-fluorouracylem, leukoworyną i liposomalnym irynotekaniem. Guz ponownie dobrze zareagował na chemioterapię; tomografia komputerowa wykazała całkowitą radiologiczną odpowiedź na terapię. Poziom CA 19-9 w surowicy spadł do 14 U/ml. Z uwagi na skumulowaną toksyczność po 8 cyklu przerwano chemioterapię.

Złożono prośbę do sponsora badania POLO o odświeżenie leczenia, jakie otrzymała pacjentka; ujawniono, że była w ramieniu **placebo**. Pacjentka rozpoczęła leczenie **olaparybem** poza protokołem. Chora dobrze tolerowała leczenie i miała doskonałą jakość życia. Do czasu opisanego przypadku, chora była leczona olaparybem przez 4 lata. Skany tomografii komputerowej nadal wykazywały kompletną odpowiedź, a poziomy CA 19-9 były prawidłowe i mieściły się w zakresie 5–12 U/ml w trakcie leczenia podtrzymującego olaparybem.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



**Hoefler 2021
[68]**

W publikacji przedstawiono opis przypadku 62-latkę z gruczolakorakiem trzustki. Historia choroby pacjentki obejmowała kontrolowaną cukrzycę typu II, otyłość, chorobę zwyrodnieniową stawów, inwazyjnego raka piersi rozpoznanego w wieku 48 lat; testy genetyczne ujawniły patogenną mutację BRCA2. Przy rozpoznaniu raka trzustki, poziom CEA w surowicy pacjentki wynosił 63,4 ng/ml, a CA 19-9 - 5052 U/ml. Nie wykazano jawnych przerzutów do otrzewnej, ale popłuczyny wskazywały na gruczolakoraka. Pacjentka była leczona neoadjuwantową chemioterapią w schemacie FOLFIRINOX (12 cykli). Guz zmalał, obniżeniu uległ również poziom markerów nowotworowych: CEA obniżył się do wartości 8,5 ng/ml, a CA19-9 do 373 U/ml. Sześć tygodni po chemioterapii wykonano u pacjentki laparotomię zwiadowczą, a także zabieg chirurgiczny. Wykonano hipertermiczną chemioterapię dootrzewnową (ang. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, HIPEC) z mitomycyną C w dawce 30 mg przez łącznie 120 minut w 41 do 42°C. Potwierdzono diagnozę gruczolakoraka przewodowego ogona trzustki. Nie wykryto inwazji naczyń limfatycznych, a 20 węzłów regionalnych pozostawało wolnych od przerzutów. Po pięciu miesiącach od HIPEC pacjentka wróciła do przedoperacyjnego stanu funkcjonalnego. Miesiąc później powtórzono badanie CA19-9 i wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej, brzucha i miednicy; wyniki były w normie. Po 15 miesiącach od operacji rozpoczęto terapię **olaparybem**. W 28 miesiącu po zabiegu wzrósł poziom CA19-9 do 51,93 U/ml, badanie powtórzono miesiąc później; CA19-9 wzrosło do poziomu 67,47 U/ml. Po 30 miesiącach w tomografii komputerowej klatki piersiowej, brzucha i miednicy nie wykryto zmian. W obrazie z rezonansu magnetycznego mózgu uwidoczono 2 zmiany nowotworowe w obrębie prawego płata czołowego. Biopsja potwierdziła przerzutowego gruczolakoraka trzustki. Pacjentka przeszła kraniotomię z resekcją, a następnie radiochirurgię Gamma Knife. Po 36 miesiącach od HIPEC w tomografii komputerowej klatki piersiowej, brzucha i miednicy nie uwidoczono zmian u chorej wystąpiły natomiast przerzuty w obrębie opony miękkiej. Pacjentka zmarła 39 miesięcy po zabiegu HIPEC.

[^] Modyfikacja AOTMIT na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

CA 19-9 – antygen nowotworowy 19-9; RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; CEA - antygen rakowo-ładowy; HIPEC - hipertermiczna chemioterapia dootrzewnowa (ang. *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy*)

6.1. DODATKOWA ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU NA PODSTAWIE BADAŃ NISPEŁNIAJĄCYCH KRYTERIÓW WŁĄCZENIA

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano: badanie koszykowe (ang. *basket study*) [15] oraz obserwacyjne badania retrospektywne [16], które mimo że nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy klinicznej zdecydowano się opisać w ramach uzupełniającej analizy.

Badania te były dostępne tylko w postaci abstraktów konferencyjnych. Charakterystyka ww. badań, m.in. pod względem metodologicznym znajduje się w Aneksie, rozdz. 13.4.

W abstrakcie [15] przedstawiono wyniki koszykowego badania II fazy o akronimie TAPUR, w ramach którego oceniano przeciwnowotworową aktywność komercyjnie dostępnych leków stosowanych w ukierunkowanej molekularnie terapii zaawansowanych nowotworów ze zmianami genomowymi. W referencyjnej publikacji [15] opisano wstępne wyniki obserwowane w kohorcie pacjentów z rakiem

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



trzustki oraz dziedzicznymi lub somatycznymi mutacjami w *BRCA1/2*, którzy poddani zostali leczeniu olaparybem.

Kryteriami włączenia do badania były: rozpoznanie zaawansowanego raka trzustki, brak standardowych opcji leczenia, mierzalna choroba, stan sprawności ogólnej 0-2 według ECOG oraz prawidłowe funkcjonowanie narządów.

Pacjenci otrzymywali olaparyb w postaci tabletek lub kapsułek w dawce 300 mg lub 400 mg/2x dobę do czasu wystąpienia progresji choroby. Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu było wystąpienie kontroli choroby (obiektywna odpowiedź na leczenie + stabilna choroba) zgodnie z kryteriami RECIST w 16. tygodniu leczenia. W badaniu oceniano również czas przeżycia wolny od progresji (PFS), czas przeżycia całkowitego (OS) oraz bezpieczeństwo terapii.

W okresie od listopada 2016 roku do sierpnia 2019 roku do badania włączono 30 pacjentów z inaktywującymi mutacjami w genach *BRCA1/ BRCA2*, z których 20 otrzymywało wcześniej terapię opartą na związkach platyny. Dwóch pacjentów zostało wykluczonych z analizy.

Spośród 28 pacjentów poddanych ocenie, wskaźnik kontroli choroby wyniósł 31% (90% CI: 18; 40%), a wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie – 4% (95% CI: 0; 18%), w tym u 1 pacjenta obserwowano częściową odpowiedź na leczenie, a u 7 chorych – stabilną chorobę.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 8,1 tygodnia, a mediana czasu przeżycia całkowitego – 43,0 tygodnie. Wskaźnik przeżycia jednorocznego został oszacowany na 47,2% [15].

Tabela 36. Skuteczność kliniczna olaparybu (n, %; mediana, 95% CI [tygodnie]) [15].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=28
Wskaźnik kontroli choroby	31% [18; 40]
Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie	4% [0; 18]
Czas przeżycia wolny od progresji	8,1 [7,9; 15,1]
Czas przeżycia całkowitego	43,0 [28,1; dane niedostępne]
Wskaźnik przeżycia 1-rocznego	47,2% [19,7; 70,7]

Wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego o nasileniu 3. stopnia lub ciężkiego działania niepożądanego raportowano u 7 (25%) pacjentów, w tym: anemii, biegunki, gorączki, wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, martwiczego zapalenia jelit, wzrostu stężenia bilirubiny oraz zapalenia błony śluzowej jamy ustnej [15].

Podsumowując, olaparyb stosowany w monoterapii wykazywał aktywność przeciwnowotworową u wcześniej intensywnie leczonych pacjentów z rakiem trzustki oraz dziedziczną lub somatyczną mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2*.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



W abstrakcie [16] przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy, której celem było określenie rozpowszechnienia mutacji w populacji chińskich pacjentów z przewodowym gruczolakorakiem trzustki oraz zbadanie predykcyjnej roli dziedzicznych oraz somatycznych niedoborów mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA (ang. *DNA damage repair*; DDR) w doborze ukierunkowanego leczenia.

W badaniu uwzględniono 195 pacjentów z przewodowym gruczolakorakiem trzustki leczonych w ośrodkach klinicznych w Chinach w okresie od stycznia 2016 roku do listopada 2019 roku. Sekwencjonowanie przeprowadzono w odpowiednio przygotowanych próbkach tkanki nowotworowej lub krwi obwodowej z zastosowaniem panelu 417 genów, w tym 50 genów związanych z naprawą uszkodzeń DNA.

Niedobory mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA potwierdzono łącznie u 15,38% chorych, głównie będących nosicielami mutacji w genach *BRCA2* (4,62%), *ATM* (4,10%), *RAD50* (1,54%) oraz *MLH1* (1,03%).

W zakresie czasu przeżycia całkowitego nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między chorymi z mutacjami związanymi z DDR, a chorymi bez tych mutacji ($p=0,88$).

U pacjentów z DDR, zastosowanie terapii olaparybem lub chemioterapii opartej na związkach platyny wiązało się z redukcją ryzyka zgonu (odpowiednio: $HR=0,2550$; $p=0,0720$ oraz $HR=0,1308$; $p=0,0185$). Poza pacjentami z mutacją w genie *BRCA*, również u chorych z mutacją *ATM*, zastosowanie olaparybu wpłynęło na wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego względem tych, którzy nie stosowali olaparybu (22,25 vs 15,2 miesięcy) [16].

Podsumowując, wyniki niniejszego wieloośrodkowego badania retrospektywnego wykazały, że genetyczna heterogeniczność przewodowego gruczolakoraka trzustki w populacji chińskiej różni się nieco od profilu genetycznego guza w kohorcie pacjentów w krajach zachodnich.

Potwierdzono, że mutacje typu DDR, a szczególnie mutacje w genie *BRCA* lub *ATM* są czynnikami predysponującymi do uzyskania odpowiedzi na terapię olaparybem oraz chemioterapię opartą na związkach platyny.

Ze względu na dostępność zidentyfikowanego badania obserwacyjnego [16] oraz badania koszykowego II fazy [15] tylko w postaci abstraktów konferencyjnych, niemożliwa była ocena poziomu ich wiarygodności w skali NICE [15] oraz NOS [16].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



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.

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

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA) [18], [19];
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [20];
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [21] (data ostatniego wyszukiwania komunikatów: 22 luty 2021 r.).

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 nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania olaparybu.

Ocena profilu bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w postaci tabletek w leczeniu przerzutowego gruczolakoraka trzustki w oparciu o dane z raportów/ publikacji agencji EMA [18], [19] oraz FDA [20] oraz bazy Lareb [21], została rozszerzona z uwzględnieniem populacji chorych z innymi typami nowotworów litych, m.in. rakiem, jajnika, piersi i gruczołu krokowego.

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. 13.5.

7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU

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.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Profil bezpieczeństwa olaparybu, także w przypadku jego długotrwałego stosowania, jest dobrze poznany, ponieważ preparat ten jest zarejestrowany i stosowany w praktyce klinicznej także w innych wskazaniach obejmujących nowotwory lite z mutacjami w *BRCA1/2*.

Zbiornicze dane przedstawione przez *European Medicines Agency* w ChPL dla produktu leczniczego Lynparza® [18] pochodzą od 2351 pacjentów z guzami litymi, leczonych olaparybem w monoterapii w badaniach klinicznych w zalecanej dawce. W różnych badaniach najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: zmęczenie, nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, kaszel, ból głowy, zaburzenia smaku, zmniejszenie apetytu, zawroty głowy, trudności w oddychaniu, niedokrwistość, leukopenia, neutropenia i małopłytkowość [19]. Obserwowane działania niepożądane cechowały się zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniem i najczęściej nie wymagały odstawienia leku.

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 (pochodnymi platyny, radioterapią), konieczna jest częsta ocena wszystkich elementów morfotycznych krwi, a toksyczność hematologiczna w perspektywie długoterminowej powinna być monitorowana w dalszych badaniach klinicznych [20]. Czas trwania terapii olaparybem u pacjentów, u których doszło do rozwoju zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej wahał się od < 6 miesięcy do > 2 lat, a u wszystkich pacjentów obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu tych zaburzeń [18].

Należy podkreślić, że w badaniu POLO nie raportowano żadnego przypadku rozwoju zespołu mielodysplastycznego, ostrej białaczki szpikowej ani nowego, pierwotnego nowotworu [1].

Odpowiednie ostrzeżenia dotyczące ryzyka rozwoju wtórnych nowotworów zostały zamieszczone w dokumencie ChPL Lynparza® opracowanej przez agencję EMA [18], jak i w broszurze informacyjnej do produktu leczniczego Lynparza® zatwierdzonej przez amerykańską FDA [20].

W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa olaparybu, należy wskazać również na wyniki prospektywnego nierandomizowanego badania o akronimie Study24 [43], w którym uwzględniono 298 pacjentów z zaawansowanym, nawrotowym nowotworem litym oraz patogenną lub potencjalnie patogenną, dziedziczną mutacją w genie *BRCA*, w tym chorych z rakiem trzustki, jajnika, piersi oraz gruczołu krokowego. W badaniu analizowano efekty kliniczne olaparybu w postaci kapsułek i podawanego w dawce 400 mg/2x dobę. Spośród uwzględnionych pacjentów 23 miało rozpoznanie

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



raka trzustki, a odpowiednio 96% i 65% z nich stosowało wcześniej gemcytabinę oraz chemioterapię opartą na związkach platyny.

Analogicznie, jak w badaniu POLO, do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w czasie stosowania olaparybu należały: zmęczenie, nudności, wymioty oraz anemia. Ciężkie działania niepożądane, które uznane zostały za potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u 17,4% chorych, a redukcja dawki leku konieczna była u 30% pacjentów [43].

Uwzględniając przedstawione powyżej dane z zakresu bezpieczeństwa olaparybu, można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa leku, którego stosowanie wiąże się z wystąpieniem najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilonych, przewidywalnych zdarzeń niepożądanych, nieulegających kumulacji i zazwyczaj możliwych do opanowania za pomocą odpowiednich interwencji wspomagających lub modyfikacji dawkowania.

Jednocześnie, znamienne korzyści kliniczne wynikające z zastosowanego leczenia, w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji i opóźnienia konieczności wdrożenia kolejnego leczenia przeciwnowotworowego, przewyższają ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.

8. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Lynparza® (zawierającego olaparyb w dawce 150 mg lub 100 mg, tabletki powlekane) stosowanego w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

Nowotwór trzustki jest spowodowany mutacjami w trzech typach genów; genach supresorowych, onkogenach oraz genach mutatorowych. W powstawaniu raka trzustki biorą udział co najmniej 4 geny supresorowe, w tym geny *BRCA1* i *BRCA2*.

Obecność mutacji w szlaku naprawy DNA poprzez rekombinację homologiczną stwierdza się u około 25% chorych z gruczolakorakiem trzustki, a germinalne zaburzenia ekspresji genów *BRCA1/2* oraz *PALB2* (lokalizator genu *BRCA2*) mogące prowadzić do naruszenia stabilności genomu utrzymywanej dzięki naprawie uszkodzonych nici DNA są rozpoznawane u około 5-9% chorych na przewodowego gruczolaka trzustki. Występowanie sporadycznych mutacji w genie *BRCA2* u chorych z przewodowym gruczolakiem trzustki nie jest dokładnie znane, ale oszacowane zostało na 3,6 do 7%. Rozpowszechnienie mutacji w genie *BRCA1* oraz *PALB2* jest bardziej ograniczone i zostało oszacowane na mniej niż 3% [54].

Nosiciele mutacji w genach *BRCA1/2* wykazują zwiększone ryzyko rozwoju raka trzustki. Względne ryzyko wystąpienia gruczolaka trzustki u pacjentów z dziedziczną mutacją w genie *BRCA1* lub *BRCA2* zostało oszacowane na odpowiednio 2,26-3 oraz 3,5-10 względem osób niebędących nosicielami ww. mutacji [54].

Nowotwór trzustki to jeden z najgorzej rokujących nowotworów, co wynika z faktu, że jest on późno rozpoznawany, najczęściej już na etapie obecności przerzutów odległych. Wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe, zarówno w Polsce, jak i na świecie. Powoduje to, że wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności, a średni czas przeżycia od rozpoznania wynosi zaledwie 6 miesięcy.

Chorzy z mutacjami w genach *BRCA* reprezentują nieliczną grupę chorych na przerzutowego raka trzustki, o agresywnym przebiegu choroby i młodszym wieku zachorowania względem pacjentów ze sporadycznym rakiem trzustki. Jednocześnie, obecność mutacji w genie *BRCA1/ BRCA2* predysponuje do wrażliwości na leczenie oparte na związkach platyny oraz inhibitory PARP, takie jak olaparyb.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Jak wspomniano powyżej, zachorowania na raka trzustki u pacjentów z mutacjami w genach *BRCA* są raportowane w młodszym wieku niż w przypadkach sporadycznego raka trzustki. Większość pacjentów jest diagnozowana w 7. i 8. dekadzie życia, podczas gdy średnia wieku chorych w mutacją w *BRCA1/BRCA2* w momencie rozpoznania wynosi 63-66 lat. Również wskaźniki przeżywalności są niższe niż w ogólnej populacji chorych na raka trzustki. Ponadto, pacjenci z mutacją w genie *BRCA2* cechują się gorszym rokowaniem niż chorzy z obecnością mutacji w *BRCA1*; oszacowane przeżycia 5-letnie wynoszą odpowiednio 3,6% oraz 6,1% [54].

Metody leczenia zaawansowanego raka trzustki są ograniczone, a zasadniczym celem postępowania paliatywnego, którego podstawę stanowi chemioterapia, jest poprawa lub utrzymanie jakości życia chorego. Rodzaj leczenia w pierwszej linii zależy od stanu sprawności ogólnej pacjenta i może obejmować podawanie: chemioterapii wielolekowej w schemacie FOLFIRINOX u chorych w dobrym stanie ogólnym, skojarzenie gemcytabiny w nab-paklitakselem lub gemcytabinę w monoterapii albo tylko leczenie objawowe w przypadku złego stanu ogólnego pacjentów.

Należy podkreślić, że **rekomendowane leczenie pierwszej linii u chorych z przerzutowym rakiem trzustki wiąże się z uzyskaniem tylko kilku dodatkowych miesięcy bez progresji choroby**. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji od rozpoczęcia chemioterapii wynosi od 5,5 do 7,0 miesięcy w przypadku zastosowania schematu FOLFIRINOX oraz około 5,5 miesięcy w wyniku chemioterapii gemcytabiną w skojarzeniu z nab-paklitakselem. Z kolei, mediana czasu przeżycia całkowitego chorych poddanych ww. schematom chemioterapii wynosi odpowiednio: 10,2-14,9 miesięcy oraz 8,5 miesięcy [54].

Ponadto, chemioterapia obciążona jest znaczną toksycznością, a do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w czasie leczenia cytotoksycznego należą: mielosupresja, gorączka neutropeniczna, jadłowstręt, biegunka, nudności, wzrost aktywności enzymów wątrobowych oraz obwodowa neuropatia czuciowa [54].

Schemat FOLFIRINOX (oksaliplatyna, irynotekan, folinian wapnia oraz 5-fluorouracylu) cechuje się największą skutecznością w leczeniu raka trzustki, jednak jej rutynowe stosowanie w ramach chemioterapii pierwszej linii ogranicza jego toksyczność [54]. Ryzyko wystąpienia neutropenii o dużym nasileniu oraz neuropatii czuciowej związane ze stosowaniem złożonej chemioterapii zawierającej związki platyny, ogranicza liczbę cykli leczenia, jakie mogą być podane chorym, a tym samym chemioterapia taka nie może być kontynuowana do czasu wystąpienia progresji choroby [57]. Toksyczność związana z chemioterapią opartą na związkach platyny również często prowadzi do opóźnień w podaniu lub/i redukcji dawki, a nawet przerwania leczenia, co z kolei pogarsza stan kliniczny chorych.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



W związku z powyższym **istnieje potrzeba dobrze tolerowanego leczenia umożliwiającego kontrolę choroby w stadium rozsianym już w pierwszej linii leczenia. Istotne jest opracowanie leczenia podtrzymującego, umożliwiającego utrzymanie odpowiedzi na leczenie i opóźnienie dalszej chemioterapii, a także poprawę wskaźników przeżycia przy zachowaniu dobrej jakości życia w sytuacji, gdy całkowite wyleczenie choroby jest niemożliwe. Leczenie mające charakter paliatywny powinno być jak najmniej obciążające dla pacjentów oraz ich rodzin, a więc optymalną drogą podania jest stosowanie doustne (jak w przypadku olaparybu) a nie dożylne (chemioterapia), co zmniejsza częstość wizyt w szpitalu oraz poprawia stopień stosowania się chorych do zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*).**

W przypadku zaawansowanego raka trzustki nadal brakuje skutecznej terapii a stosowana, obciążająca chemioterapia ma ograniczoną skuteczność. Wyniki badań klinicznych opublikowanych od 1986 do 2016 roku wskazały, że mediana przeżycia całkowitego chorych na raka trzustki wydłużyła się jedynie o 3 miesiące, a postęp w leczeniu tego nowotworu w okresie ostatnich 40 lat jest niewielki, dlatego istnieje potrzeba leczenia umożliwiającego kontrolę choroby już w pierwszej linii leczenia. W zakresie leczenia przerzutowego raka trzustki, mimo wielu prób identyfikacji nowego preparatu cytotoksycznego, terapii ukierunkowanej molekularnie czy terapii skojarzonych raportuje się najmniejszy odsetek powodzeń badań III fazy [54].

Do czasu zarejestrowania olaparybu w 2020 roku, nie istniała żadna terapia podtrzymująca wskazana do stosowania u chorych z rakiem trzustki, a także nie zarejestrowano żadnego leku ukierunkowanego molekularnie i dedykowanego grupie chorych z przerzutowym rakiem trzustki z mutacjami w genach *BRCA1/2*.

W najnowszych wytycznych amerykańskiej organizacji *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* oraz *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* opublikowanych w 2021 roku, panel ekspertów wskazuje na monoterapię olaparybem jako preferowane leczenie podtrzymujące u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i dziedziczną mutacją *BRCA*, u których osiągnięto kontrolę choroby po 4-6 miesiącach chemioterapii pierwszej linii opartej na związkach platyny [54].

W związku z powyższym, **zastosowanie olaparybu w ramach leczenia podtrzymującego u chorych z przerzutowym rakiem trzustki, który wyjściowo cechuje się złym rokowaniem, może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych z analizowanej populacji.**

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. 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, a z kolei upośledzony mechanizm naprawy dwuniciowych pęknięć DNA odpowiada za wrażliwość tych nowotworów na uszkodzenia materiału genetycznego indukowane związkami platyny stosowanymi w czasie chemioterapii [39], [54].

Znajomość mechanizmów molekularnych leżących u podstaw rozwoju raka trzustki, w tym mutacji w genach *BRCA1/2*, stwarza możliwość poszukiwania i wdrażania ukierunkowanych terapii, np. inhibitorami PARP, które dodatkowo pozwoliłyby znacznie poprawić wskaźniki przeżycia, a tym samym udoskonalić postępowanie terapeutyczne.

W badaniach wykazano, że komórki z niedoborem białek BRCA w wyniku mutacji są bardziej wrażliwe na inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy (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. Inhibitory PARP stały się więc jednymi z pierwszych leków ukierunkowanych, które wykazują skuteczność w przypadku utraty genu supresorowego, natomiast pierwszym zarejestrowanym lekiem z tej grupy był olaparyb, którego skuteczność została udokumentowana w szeregu badań. 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 [39].

Pierwszym badaniem klinicznym, w którym oceniano efekty kliniczne olaparybu u pacjentów z rakiem trzustki było badanie wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie II fazy o akronimie Study14, przeprowadzone w 2015 roku przez Kaufman i wsp. [43], w którym uwzględniono 298 chorych z zaawansowanym nowotworami litymi, w tym rakiem jajnika, piersi, prostaty, trzustki i innych oraz dziedziczną mutacją w genie *BRCA1* lub/ i genie *BRCA2*, którzy byli wcześniej intensywnie leczeni. Olaparyb podawany był w postaci kapsułek w dawce 400 mg/2x dobę, aż do wystąpienia progresji choroby. Subpopulacja pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki obejmowała 23 chorych, z których 96% otrzymywało wcześniej gemcytabinę, a 63% - chemioterapię opartą na związkach platyny.

Wyniki analizy przeprowadzonej w kohorcie chorych na raka trzustki wskazały, że w wyniku terapii olaparybem 21,7% pacjentów osiągnęło obiektywną odpowiedź na leczenie, a 34,8% - stabilną chorobę trwającą ≥ 8 tygodni. Wszystkie przypadki odpowiedzi na leczenie obserwowano u chorych, u których nie wystąpiła progresja w czasie terapii opartej na związkach platyny. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 4,6 miesiąca, a 36,4% chorych pozostawało wolnych od progresji po

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



upływie 6 miesięcy od przyjęcia pierwszej dawki leku. Mediana czasu przeżycia wyniosła z kolei 9,8 miesiąca, a po upływie roku od rozpoczęcia leczenia, przy życiu pozostawało 40,9% chorych [43].

Jak podkreślili autorzy badania, u chorych z zaawansowanym rakiem trzustki poddanych średnio 2 wcześniejszym liniom leczenia, obserwowany wskaźnik odpowiedzi na leczenie wynoszący blisko 22% stanowił istotny, pozytywny wynik. Dostępne opcje terapeutyczne u chorych na raka trzustki z progresją po chemioterapii I linii są ograniczone. W wyniku stosowania chemioterapii I linii opartej na gemcytabinie z nab-paklitakselem obserwowany wskaźnik odpowiedzi wynosi 23%, a chemioterapia w schemacie FOLFIRINOX generuje wskaźnik na poziomie 31,6%. W przypadku II linii leczenia, uwzględniając w tym zastosowanie schematu FOLFIRINOX prospektywne dane wskazują na wskaźniki wynoszące poniżej 20% [43].

W 2018 roku, w badaniu przeprowadzonym przez Lowery i wsp., wykazano, że monoterapia innym inhibitorem PARP – weliparybem wiązała się z uzyskaniem stabilnej choroby przez co najmniej 4 miesiące u 25% chorych z przewodowym gruczolakorakiem trzustki. Z kolei, wyniki prospektywnego badania II fazy autorstwa Shroff i wsp., wskazały, że zastosowanie rukaparybu w monoterapii u leczonych wcześniej chorych z przewodowym gruczolakorakiem trzustki i dziedzicznymi lub somatycznymi mutacjami w *BRCA* wiązało się z uzyskaniem wskaźnika kontroli choroby na poziomie 31,6%, w przypadku chorych bez progresji w czasie chemioterapii opartej na związkach platyny. Ponadto, w przypadku pacjentów poddanych wcześniej tylko 1 schematowi leczenia nowotworu w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raportowany wskaźnik kontroli choroby osiągnął 44,4%. Wyniki ww. badań wzmacniają argument przemawiający za zasadnością stosowania inhibitorów PARP w leczeniu gruczolaka trzustki z mutacjami w genie *BRCA* [38], [39].

Randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie fazy III o akronimie POLO [1]-[14] przeprowadzone wśród 154 pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z mutacją w genach *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby w trakcie stosowania I linii chemioterapii opartej na związkach platyny trwającej co najmniej 16 tygodni wykazało, że leczenie podtrzymujące olaparybem w istotny statystycznie sposób wydłużyło medianę czasu przeżycia wolnego od progresji oraz o 51% zmniejszyło ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Co istotne, po upływie 2 lat od rozpoczęcia badania, ponad dwukrotnie większy odsetek pacjentów poddanych podtrzymującemu leczeniu olaparybem nie doświadczył progresji choroby, a w oparciu o krzywe Kaplan-Meiera oszacowano, że po 36 miesiącach odsetek chorych wolnych od progresji w grupie badanej był ponad 4-krotnie wyższy niż w grupie kontrolnej (23,1% vs 5,4%) [1], [3].

Ponieważ pacjenci poddani byli chemioterapii opartej na związkach platyny bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia olaparybem, zastosowana strategia połączenia chemioterapii pierwszej linii i leczenia podtrzymującego wiązała się z osiągnięciem ponad rocznego czasu przeżycia wolnego od progresji choroby u pacjentów z dziedziczną mutacją w *BRCA*, którzy nie doświadczyli wcześniej progresji [1].

Opinie ekspertów są zgodne co do istotności obserwowanej korzyści z terapii olaparybem w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji w kontekście bardzo złego rokowania w zaawansowanym gruczolakoraku trzustki, nasilenia dolegliwości bólowych oraz innych objawów choroby spodziewanych po wystąpieniu progresji, jak i braku terapii, które wykazywałyby skuteczność kliniczną i cechowały dobrą tolerancją w analizowanej populacji chorych [57].

Dane z zakresu przeżycia całkowitego w badaniu POLO przedstawione publikacji [1] były dojrzałe w 46%, podczas gdy ostateczna analiza zaplanowana została w przypadku osiągnięcia 69% dojrzałości danych. Wyniki cząstkowej analizy czasu przeżycia całkowitego wskazały na brak istotnej różnicy między grupami, niemniej należy podkreślić tu rolę kolejnych terapii, których zastosowanie może zakłócać oszacowanie przeżycia całkowitego (15% chorych z grupy placebo rozpoczęło terapię inhibitorem PARP po wystąpieniu progresji w trakcie trwania badania, a 29% - chemioterapię opartą na związkach platyny, a więc lekami dodatkowo uszkodzającymi DNA i znanych z aktywności przeciwnowotworowej w analizowanej populacji chorych). W kolejnym punkcie czasowym odcięcia danych (ang. *data cutoff*: 21 lipiec 2021 r.) nie wykryto istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu przeżycia całkowitego [3]. Należy również podkreślić, że na podstawie zaktualizowanych danych dotyczących odsetka chorych żyjących w 36. miesiącu od rozpoczęcia badania, autorzy analizy oszacowali ryzyko względne zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata i było ono istotnie statystycznie niższe w wyniku terapii olaparybem względem podawania placebo.

Badanie POLO nie miało wystarczającej mocy statystycznej aby potwierdzić istotne różnice między grupami w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Badanie mogące oszacować różnice w przeżyciu całkowitym u chorych z dziedzicznymi mutacjami w *BRCA* wymagałoby poddaniu skryningowi powyżej 30 000 pacjentów i zrandomizowaniu 2 200 chorych, aby wykryć 3-miesięczne wydłużenie przeżycia (w badaniu POLO przez okres 4 lat i w 119 ośrodkach klinicznych skryningowi poddano 3 315 pacjentów, a randomizacji – 154). Biorąc pod uwagę relatywnie rzadkie występowanie raka trzustki z mutacjami w *BRCA1/2*, przeprowadzenie takiego badania jest mało prawdopodobne i w takiej sytuacji należy porównywać odsetki przeżyć w określonych miesiącach (w przypadku stosowania olaparybu były one znacznie wyższe niż w grupie kontrolnej) niż analizować parametr HR.

Istotnym parametrem ocenianym w badaniu POLO był czas przeżycia do drugiej progresji (PFS2). Analiza czasu przeżycia do drugiej progresji wykazała silny trend na korzyść podtrzymującego leczenia

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



olaparybem. Mimo, że nigdy wcześniej nie analizowano takiego parametru w przypadku leczenia raka trzustki, ten punkt końcowy był oceniany w badaniach dotyczących terapii innego typu nowotworów i interpretowany był jako potencjalny wskaźnik korzyści klinicznych uzyskanych po progresji choroby [1].

Agencja EMA zaleca, aby w sytuacji gdy uzyskanie danych dla przeżyć całkowitych (OS) wystarczających do sformułowania wiarygodnych wniosków może nie być możliwe, w badaniach onkologicznych należy uwzględnić punkt końcowy w postaci PFS2 w celu dostarczenia dowodów potwierdzających wartość leku.

Analiza bezpieczeństwa stosowania olaparybu przeprowadzona w oparciu o dane z badania POLO wskazała na znany profil działań niepożądanych, który był porównywalny z wynikami innych badań klinicznych III fazy dla olaparybu. Z kolei, ocena jakości życia warunkowanej stanem zdrowia wykazała brak istotnej różnicy między grupami, co wskazuje, że potencjalna toksyczność aktywnego leczenia podtrzymującego nie wpłynęła na pogorszenie jakości życia chorych w porównaniu do stosowania placebo. Należy pamiętać, że była to grupa chorych poddanych wcześniej dłuższej, obciążającej chemioterapii opartej na związkach platyny. Co więcej, terapia olaparybem wiązała się z istotnie statystycznie dłuższym czasem przeżycia wolnym od progresji skorygowanym o jego jakość [2], [6], [14].

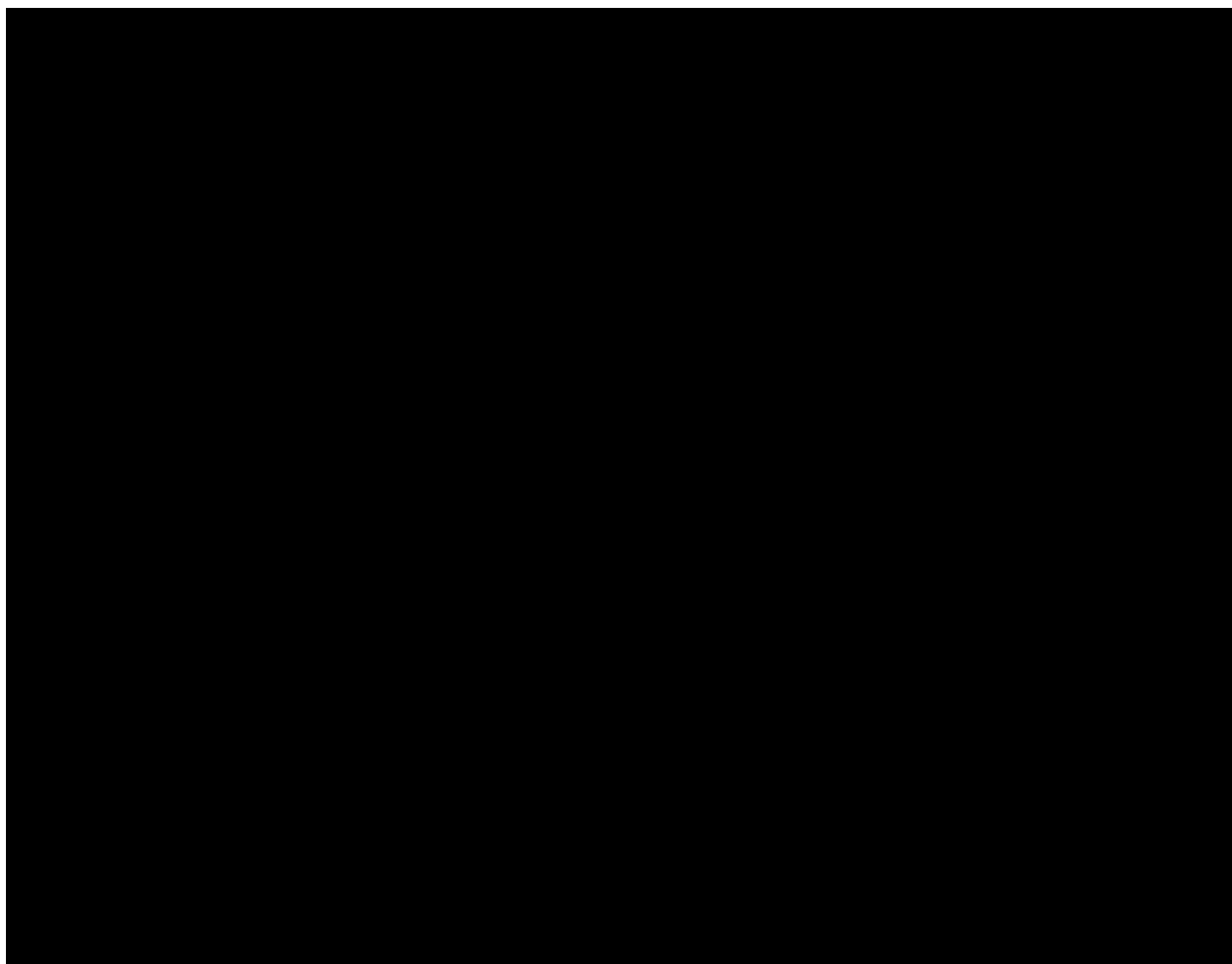
Istotną kwestią, również w kontekście jakości życia chorych, jest także dogodna postać ocenianej interwencji (tabletki powlekane do stosowania doustnego), dzięki czemu chorzy mogą przyjmować je samodzielnie w domu, bez obciążeń wynikających z konieczności przebywania w szpitalu lub innym miejscu prowadzenia terapii. Może mieć to szczególne znaczenie w obecnej sytuacji epidemicznej, tj. istnienia ograniczeń w przemieszczaniu się, trudności w szybkim dostępie do opieki specjalistycznej oraz samego ryzyka zakażenia, którego przebieg może być szczególnie ciężki u osób z chorobą nowotworową.

Wyniki badania POLO wskazujące na istotne korzyści kliniczne stosowania olaparybu w leczeniu gruczolakoraka trzustki, zarówno w odniesieniu do skuteczności, akceptowalnego profilu bezpieczeństwa oraz wpływu na jakość życia warunkowaną stanem zdrowia, stanowiły podstawę rejestracji leku w analizowanym wskazaniu zarówno w Europie, jak i USA oraz podstawę rekomendacji analizowanego inhibitora PARP jako zasadnej i preferowanej opcji terapeutycznej w leczeniu podtrzymującym przerzutowego gruczolakoraka trzustki z dziedzicznymi mutacjami w genach *BRCA1/ BRCA2*, wydanych przez ekspertów klinicznych w najnowszych wytycznych *European Society for Medical Oncology*, jak i amerykańskich *National Comprehensive Cancer Network, American Society of Clinical Oncology (ASCO)* w rekomendacjach opublikowanych w 2020 oraz *National Cancer Institute* [54].

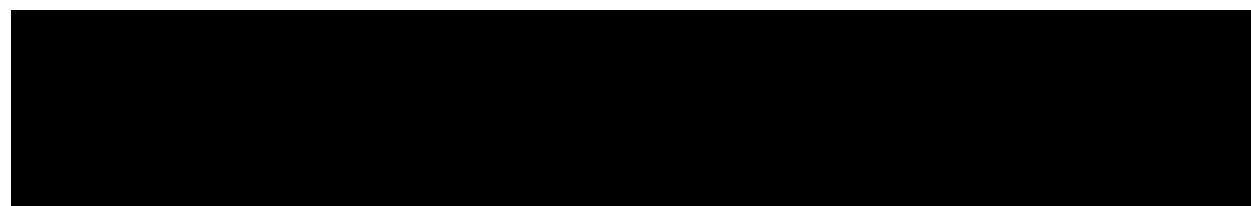
Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



W badaniu POLO porównywano efekty kliniczne olaparybu w monoterapii oraz placebo, stosowanych w ramach leczenia podtrzymującego, a podejście do testowanej hipotezy zostało przyjęte jako *superiority*. Do badania włączono pacjentów dorosłych z rozpoznaniem przerzutowego gruczolakoraka trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii [1].



Dawka olaparybu stosowana w badaniu POLO była zgodna z dawkowaniem wskazanym w Charakterystyce produktu leczniczego Lynparza® (tabletki powlekane) [18]. Stąd też **reprezentatywność interwencji w badaniu RCT również należy ocenić wysoko, ze względu na testowanie efektywności klinicznej dla zalecanej dawki leku.**

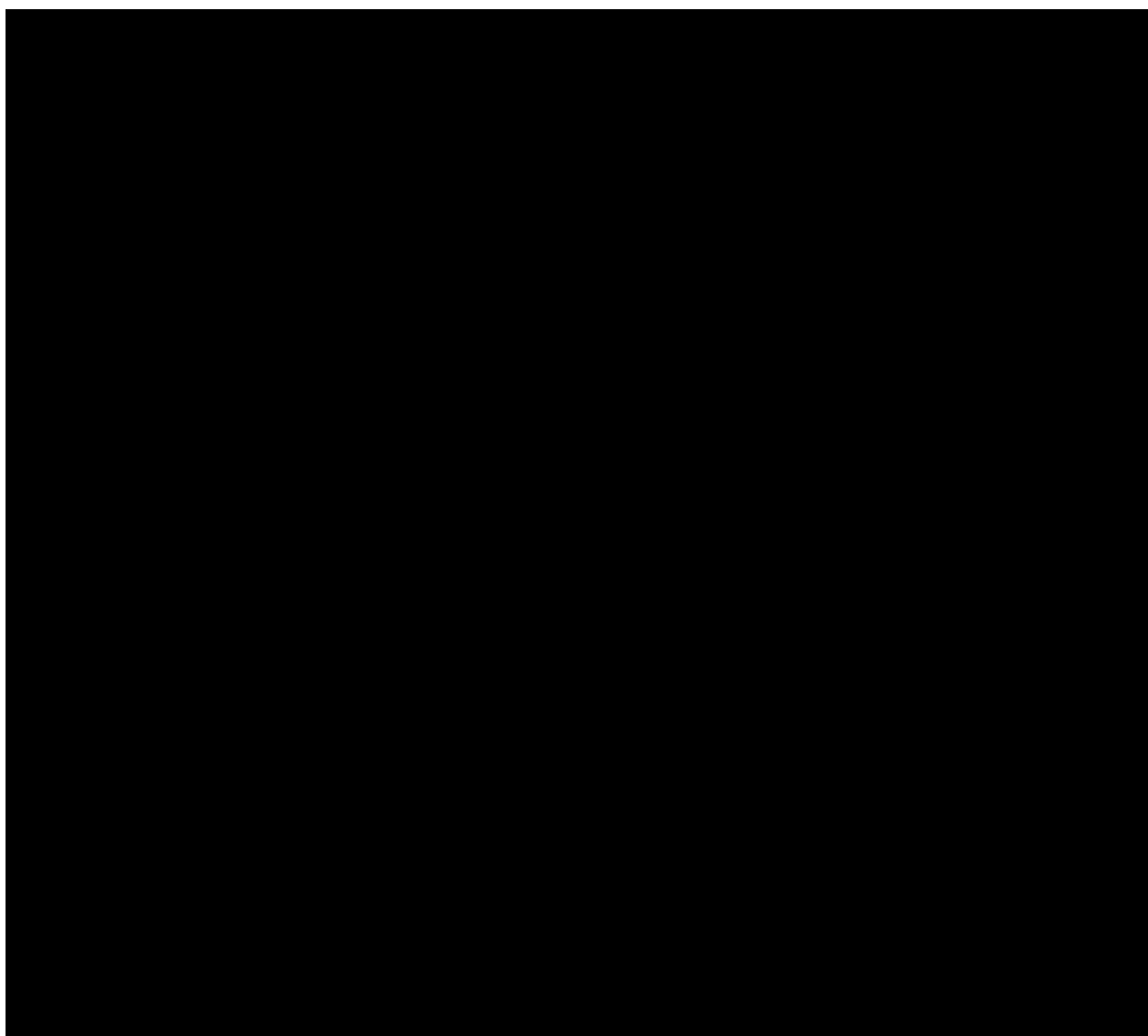


Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



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, wskaźnik obiektywnej, radiologicznej odpowiedzi na leczenie, czas przeżycia do kolejnej terapii, czas przeżycia do drugiej progresji, czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii, a także czas przeżycia całkowitego.

Uwzględniając metodykę przeprowadzenia badania POLO, ocena jego wiarygodności zgodnie z procedurą opisaną w *Cochrane Handbook* i wytycznymi AOTMiT wskazała na niskie ryzyko błędu systematycznego.



W przypadku zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności, reprezentatywność zarówno populacji, jak i interwencji należy ocenić umiarkowanie lub nisko. W badaniu II fazy [15] stosowano olaparyb w postaci tabletek, jak i kapsułek u chorych z zaawansowanym rakiem trzustki oraz dziedzicznymi

i somatycznymi mutacjami w *BRCA1/2*. W retrospektywnym badaniu [16], w populacji chińskich pacjentów z przewodowym gruczolakorakiem trzustki oceniano rolę dziedzicznych i somatycznych mutacji w genach szlaku naprawy uszkodzeń DNA jako czynnika predykcyjnego dla wystąpienia odpowiedzi na leczenie olaparybem oraz chemioterapii opartej na związkach platyny. Ze względu na założenia ww. badań, w dostępnych publikacjach referencyjnych nie przedstawiono szczegółowych wyników z zakresu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania interwencji wnioskowanej.

Ze względu na dostępność zidentyfikowanego badania obserwacyjnego [16] oraz badania koszykowego II fazy [15] tylko w postaci abstraktów konferencyjnych, niemożliwa była ocena poziomu ich wiarygodności w skali NICE [15] oraz NOS [16].

W kontekście leczenia raka trzustki, charakteryzującego się biologiczną i kliniczną agresywnością oraz znaczną opornością na nieoperacyjne sposoby leczenia onkologicznego, zastosowanie olaparybu w ramach podtrzymującego leczenia u chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby w czasie pierwszoliniowej chemioterapii opartej na związkach platyny, stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji, w zakresie:

- indukowania długotrwałej odpowiedzi na leczenie i wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji, a także opóźnienia kolejnych chemioterapii;
- utrzymania dobrej jakości życia, bez obciążenia zarówno objawami progresji choroby, jak i działaniami niepożądanymi wynikającymi z aktywnego leczenia, co jest niezwykle istotne w przypadku nowotworu w tak późnym stadium zaawansowania;
- niskiej toksyczności, która nie ulega kumulacji i dobrej tolerancji leczenia.

9. 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.

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

- zidentyfikowano tylko 1 pierwotne rejestracyjne badanie kliniczne wysokiej jakości, w którym oceniano efekty kliniczne olaparybu w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji w *BRCA1/2* w bezpośrednim porównaniu z placebo. Jednocześnie, olaparyb był także testowany w szeregu badań klinicznych o akronimie SOLO1, SOLO2, PAOLA1, OlympiAD oraz PROfound obejmujących chorych z nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi oraz z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego;
- nie zidentyfikowano żadnych badań wtórnych, w których uwzględniono dane dotyczące leczenia podtrzymującego za pomocą olaparybu w analizowanej populacji chorych. Wynika to z faktu, że olaparyb jest dotychczas jedynym inhibitorem PARP zarejestrowanym w leczeniu podtrzymującym u chorych na raka trzustki i dostępne jest jedno rejestracyjne badanie kliniczne III fazy o wysokim poziomie wiarygodności. Podkreślić należy również rzadkie występowanie raka trzustki z mutacjami w genach *BRCA*.

Ograniczenia badań uwzględnionych w analizie klinicznej

Badanie RCT o akronimie POLO:

- w badaniu uwzględniono relatywnie mało liczną populację. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt względnie rzadkiego występowania raka trzustki z mutacjami w *BRCA1/2*; przez okres 4 lat w 119 ośrodkach klinicznych skryningowi poddano 3 315 pacjentów, a randomizacji – 154;
- projekt badania zakładał porównanie terapii podtrzymującej odpowiedź na leczenie (CR/ PR/ SD) uzyskaną w wyniku uprzedniej chemioterapii, stąd też na potrzeby badania zaakceptowano placebo jako odpowiedni komparator w grupie kontrolnej, a nie kontynuację aktywnego leczenia (stąd też w badaniu niedozwolony był mechanizm cross-over). Randomizacja do badania POLO była przeprowadzona w momencie, gdy pacjenci z kontrolą choroby nie mogli dłużej tolerować chemioterapii opartej na związkach platyny lub gdy zakończyli 6-miesięczną terapię opartą na schemacie FOLFIRINOX;

- w momencie rozpoczęcia badania POLO dostępne były wyniki badania Conroy z 2011 roku, w którym w ramach którego porównywano chemioterapię wielolekową FOLFIRINOX względem gemcytabiny. W badaniu tym wykazano wyższość chemioterapii opartej na platynie, gdzie rekomendowaną długością leczenia było 6 miesięcy. Natomiast w żadnych ze zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej (por. dokument APD [54] nie sprecyzowano czasu trwania chemioterapii pierwszej linii i nie określono czy leczenie to powinno być stosowane przez określony czas czy do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności;
- pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniu był czas przeżycia wolny od progresji (PFS). Jedynym z argumentów za przyjęciem PFS jako pierwszorzędnego punktu końcowego jest założenie, że osiągnięcie mediany przeżycia całkowitego (OS) może trwać nawet wiele lat. W takich przypadkach zastosowanie PFS może skrócić czas trwania badania i przyspieszyć zatwierdzenie nowych metod leczenia oraz umożliwić skuteczne leczenie pacjentów. Jednocześnie w badaniu POLO osiągnięto medianę OS w obu grupach, co nie jest zaskakujące biorąc pod uwagę bardzo złe rokowania u pacjentów z przerzutowym rakiem trzustki. W badaniach klinicznych dotyczących stosowania chemioterapii w zaawansowanym raku trzustki wskazywano, że PFS może być traktowany jako surogatowy punkt końcowy względem OS. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę, że w badaniu POLO mimo iż wykazano statystycznie istotną różnicę w PFS na korzyść olaparybu względem placebo, nie zaobserwowano różnic w OS między tymi dwoma grupami;
- badanie POLO nie miało wystarczającej mocy statystycznej aby potwierdzić istotne różnice między grupami w zakresie czasu przeżycia całkowitego;
- w badaniu analizowano czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (PFS2); agencja EMA zaleca, aby w sytuacji gdy dostarczenie maksymalnie dojrzałych danych dla przeżyć całkowitych (OS) może nie być możliwe, w badaniach onkologicznych należy uwzględniać punkt końcowy w postaci PFS2 w celu dostarczenia dowodów potwierdzających wartość leku.

Inne badania uwzględnione w analizie klinicznej:

- zidentyfikowano badania o niższej wiarygodności tj. retrospektywne badania obserwacyjne [16] oraz badanie koszykowe [15], które nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy, niemniej zdecydowano o uwzględnieniu ich wyników w uzupełniającej analizie. Badania te dostępne były tylko w postaci abstraktów konferencyjnych, stąd też niemożliwa była ocena ich stopnia wiarygodności w odpowiednich skalach (NICE [15] oraz NOS [16]);
- w koszykowym badaniu o akronimie TAPUR [15] uwzględniono pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki (bez wyszczególnienia typu morfologicznego nowotworu) oraz z dziedzicznymi, a także somatycznymi mutacjami w *BRCA1/2*, a wyniki przedstawiono łącznie. Ponadto, analizowani chorzy otrzymywali olaparyb w postaci tabletek (300 mg/2x dobę) lub kapsułek (400 mg/2x dobę);

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



- retrospektywne badanie [16] przeprowadzone zostało wśród pacjentów narodowości chińskiej i uwzględniało chorych z przewodowym gruczolakorakiem trzustki, ale z różnego rodzaju mutacjami w szlaku mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA; w abstrakcie przedstawiono jedynie wartości parametru HR oraz p dla czasu przeżycia całkowitego (OS) w wyniku stosowania olaparybu lub chemioterapii opartej na związkach platyny;
- publikacja [17] stanowiła jedynie opis pojedynczego przypadku; przypadek opisany w publikacji [17] dotyczył rozpoznania bardzo rzadkiego typu nowotworu zewnątrzwydzielniczej części trzustki - śluzowego gruczolakotorbielakoraka.

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.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

- I.** Randomizowane badanie o akronimie POLO jest pierwszym badaniem III fazy, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania inhibitora PARP – olaparybu u chorych z rakiem trzustki oraz mutacjami w genach *BRCA1/ BRCA2*.
- II.** Olaparyb stosowany w ramach leczenia podtrzymującego u chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii wpłynął na istotne statystycznie, blisko dwukrotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z podawaniem placebo.
- III.** Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby w okresie do 2 lat od rozpoczęcia leczenia podtrzymującego za pomocą olaparybu było dwukrotnie większe niż w grupie kontrolnej. W wyniku stosowania olaparybu obserwowano również dwukrotnie wyższy odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie, przy czym mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie olaparybem wynosiła ponad 2 lata. Na podstawie krzywych Kaplan-Meiera oszacowano, że po 36 miesiącach odsetek pacjentów wolnych od progresji w grupie badanej był ponad 4-krotnie wyższy niż w grupie otrzymującej placebo.
- IV.** Korzyści kliniczne, jakie raportowano w wyniku aktywnego leczenia podtrzymującego obejmowały także istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii, jak i wydłużenie aż o 7,6 miesiąca czasu od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu, co mogłoby wskazywać, że stosowanie olaparybu wpłynęło także na większą skuteczność leczenia drugiej linii.
- V.** Końcowe dane z zakresu OS (ang. *data cutoff*: 21 lipiec 2021 r.) nie wykazały istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego. Badanie POLO nie miało odpowiednio dużej liczebności (co podyktowane jest rzadkim występowaniem raka trzustki z mutacjami w *BRCA1/2*) i wystarczającej mocy statystycznej aby potwierdzić statystycznie istotne różnice między grupami w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Można jednak przypuszczać, że istotnie dłuższy czas do wystąpienia progresji, jak i późniejsze rozpoczęcie kolejnych terapii przełożą się na zwiększenie długości życia pacjentów. Co istotne, leczenie podtrzymujące olaparybem wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu z jakichkolwiek przyczyn w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata w porównaniu do podawania placebo.
- VI.** W odniesieniu do jakości życia warunkowanej stanem zdrowia wykazano brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w zakresie oceny globalnego stanu zdrowia, co przy dłuższej ekspozycji pacjentów na olaparyb niż w przypadku podawania placebo potwierdza brak wpływu dodatkowego obciążenia w postaci gorszej tolerancji aktywnego leczenia na jakość życia, a w przypadku chorych poddanych wcześniej dłuższej i toksycznej chemioterapii opartej na związkach platyny wynik ten wskazuje na korzyść olaparybu. Co więcej, zastosowanie olaparybu względem

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakerakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



placebo wiązało się z istotnym wydłużeniem czasu przeżycia bez jednoczesnego pogorszenia jakości życia z powodu objawów choroby lub zdarzeń/ działań niepożądanych zastosowanego leczenia.

VII. Profil bezpieczeństwa olaparybu był akceptowalny i spójny z obserwacjami w innych badaniach klinicznych III fazy. Raportowane zdarzenia niepożądane były najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilone oraz opanowywane dzięki modyfikacji dawkowania leku, z czego wynika bardzo niskie ryzyko przerwania terapii i wycofania z badania z powodu toksyczności zastosowanego leczenia.

VIII. Podsumowując, leczenie podtrzymujące olaparybem w dawce 300 mg/2xdobę dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakerakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji *BRCA1/2* zapewnia istotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby, a także odsunięcie w czasie konieczności podjęcia kolejnego, obciążającego leczenia cytotoksycznego, umożliwiając jednocześnie utrzymanie dobrej jakości życia chorych.

11. BIBLIOGRAFIA

A. Badania RCT

Badanie POLO

- [1] Golan T, Hammel P, Reni M, i wsp. Maintenance olaparib for germline *BRCA*-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(4): 317–327.
- [2] Hammel P, Kindler HL, Reni M, i wsp. "Health-related quality of life in patients with a germline *BRCA* mutation and metastatic pancreatic cancer receiving maintenance olaparib." *Annals of Oncology* 2019; 30(12): 1959 - 1968.
- [3] Golan T, Hammel P, Reni M, i wsp. Overall survival from the phase 3 POLO trial: Maintenance olaparib for germline *BRCA*-mutated metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 3; abstr 378)./ Golan T, Hammel P, Reni M, i wsp. Final overall survival results from the phase 3 POLO trial: maintenance olaparib for germline *BRCA*-mutated metastatic pancreatic cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium*. 2021.
- [4] Hochhauser D, Kindler H, Hammel P, i wsp. Assessing clinical benefit of olaparib maintenance treatment in subgroups of patients with germline *BRCA* mutation (*gBRCAm*) and metastatic pancreatic cancer: Phase III POLO trial. *Annals of Oncology* 2020; 31 Supplement 4 (S940-S941).
- [5] Van Cutsem E, Golan T, Hammel P, i wsp. POLO: Time to treatment discontinuation and subsequent therapies following maintenance olaparib for patients (pts) with a germline *BRCA* mutation and metastatic pancreatic cancer (mPC). *Annals of Oncology* 2019; 30 Supplement 5 (v264-v265).
- [6] Yoo HK, Kindler HL, McCutcheon S, i wsp. POLO: Quality-adjusted (QA) progression-free survival (PFS) and patient (pt)-centered outcomes with maintenance olaparib in pts with metastatic pancreatic cancer (mPaC). *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38:15.
- [7] Hall MJ, Golan T, Hammel P, i wsp. Pancreatic cancer (PaC)-specific health-related quality of life (HRQoL) with maintenance olaparib (O) in patients (pts) with metastatic (m) PaC and a germline *BRCA* mutation (*gBRCAm*): Phase III POLO trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38:4 Supplement.
- [8] Kindler H, Hammel P, Reni M, i wsp. SO-3 Maintenance olaparib in patients aged ≥ 65 years with a germline *BRCA* mutation and metastatic pancreatic cancer: phase III POLO trial. *Annals of Oncology* 2020; 31 Supplement 3 (S218-).
- [9] Macarulla T, Kindler HL, Hammel P, i wsp. Early progression (progr) in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (mPaC) and a germline *BRCA* mutation (*gBRCAm*): Phase III POLO trial of olaparib (O) versus placebo (P). *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38:4 Supplement.
- [10] Schwartz LH, Kindler HL, Hammel P, i wsp. POLO: Radiologic assessment of the impact of maintenance olaparib in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (mPaC). *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38:15; *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 3; abstr 412).
- [11] Golan T, Kindler HL, Schatz P, i wsp. Olaparib sensitivity observed in metastatic pancreatic cancer (mPaC) with a wide spectrum of germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations (*gBRCAm*). *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38:15; *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 3; abstr 420).
- [12] Reni M, Kindler HL, Hammel P, i wsp. Adverse events (AEs) with maintenance olaparib in patients with a germline *BRCA* mutation (*gBRCAm*) and metastatic pancreatic cancer (mPaC): Phase III POLO trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38:4 Supplement.
- [13] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02184195/> <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001589-85/GB>.
- [14] Kindler HL, Yoo HK, McGuinness D, I wsp. POLO Study: TWIST and Q-TWIST analysis. <https://www.astrazenecaoncology.com/2021/esmo-wgi/>.

B. Badania o niższej wiarygodności

- [15] Ahn ER, Garrett-Mayer E, Halabi S, i wsp. Olaparib (O) in patients (pts) with pancreatic cancer with *BRCA1/2* inactivating mutations: Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) study. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38:15.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



- [16] Shui L, Peng Y, Li S, i wsp. Germline and somatic DNA damage repair gene mutations potentially predict the efficacy of relevant treatment in Chinese patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38:15.
- [17] Marco MD, Carloni R, Lorenzo SD, i wsp. Pancreatic mucinous cystadenocarcinoma in a patient harbouring *BRCA1* germline mutation effectively treated with olaparib: A case report. *World Journal of Gastrointestinal Oncology* 2020; 12:12 (1456-1463).

C. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [18] Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza®. Data ostatniej aktualizacji: 06.11.2020.
- [19] Streszczenie EPAR. Lynparza® (olaparyb). Data ostatniej aktualizacji: 11.2020 r.

FDA

- [20] LYNPARZA® (olaparib) tablets, for oral use. Revised: 05/2020.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208558s014lbl.pdf

LAREB

- [21] <https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&atc=L01XX46&drug=LYNPARZA+%28OLAPARIB%29> (maj 2021).

G. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [22] Batra A, Cheung WY, Tang PA. Real-world eligibility of advanced pancreatic (APC) patients for maintenance olaparib. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38:4 Supplement.
- [23] Wang H, Mao C, Li N, i wsp. A case report of a dramatic response to olaparib in a patient with metastatic pancreatic cancer harboring a germline *BRCA2* mutation. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Oct;98(40):e17443.
- [24] Li M, Mou Y, Hou S, i wsp. Response of germline *BRCA2* mutated advanced pancreatic acinar cell carcinoma to olaparib: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(45):e13113.
- [25] Golan T, Hammel P, Reni M, i wsp. Olaparib as maintenance treatment following first-line platinum-based chemotherapy (PBC) in patients with a germline *BRCA* mutation and metastatic pancreatic cancer (mPC): Phase III POLO trial. *Pancreas* 2019; 48:10 (1433-1434).
- [26] Golan T, Hammel P, Reni M, i wsp. Olaparib as maintenance treatment following first-line platinum-based chemotherapy in patients with a germline *BRCA* mutation and metastatic pancreatic cancer: Phase III POLO trial. *Annals of Oncology* 2019; 30 Supplement 4 (aa152-).
- [27] Oh D-Y, Golan T, Hammel P, i wsp. Olaparib as maintenance treatment following first-line platinum-based chemotherapy (PBC) in patients (pts) with a germline *BRCA* mutation and metastatic pancreatic cancer (mPC): Phase III POLO trial. *Annals of Oncology* 2019; 30 Supplement 9 (ix44-ix45).
- [28] Kindler HL, Hammel P, Reni M, i wsp. Olaparib as maintenance treatment following firstline platinum-based chemotherapy (PBC) in patients (pts) with a germline *BRCA* mutation and metastatic pancreatic cancer (mPC): Phase III POLO trial. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37 Supplement 18.
- [29] Hammel P, Kindler HL, Reni M, i wsp. POLO: Health-related quality of life (HRQoL) of olaparib maintenance treatment versus placebo in patients with a germline *BRCA* mutation and metastatic pancreatic cancer (mPC). *Annals of Oncology* 2019; 30 Supplement 5 (v254-v255).
- [30] Golan T, Oh D-Y, Reni M, i wsp. POLO: A randomized phase III trial of olaparib maintenance monotherapy in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (mPC) who have a germline *BRCA1/2* mutation (gBRCAm). *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34 Supplement 15.
- [31] Golan T, Kindler HL, Park JO, i wsp. Geographic and ethnic heterogeneity in the *BRCA1/2* pre-screening population for the randomized phase III POLO study of olaparib maintenance in metastatic pancreatic cancer (mPC). *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36:15 Supplement 1.
- [32] Reinacher-Schick AC, Kindler HL, Hammel P, i wsp. POLO: Efficacy and health-related quality of life (HRQOL) with maintenance olaparib following first-line platinum-based chemotherapy (PBC) in patients (PTS) with a germline *BRCA* mutation and metastatic pancreatic cancer (MPC). *Oncology Research and Treatment* 2020; 43 Supplement 1 (68-).
- [33] Golan T, Varadhachary GR, Sela T, i wsp. Phase II study of olaparib for *BRCA*ness phenotype in pancreatic cancer. *Journal*

of Clinical Oncology 2018; 36:4 Supplement 1.

- [34] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02677038> (Olaparib for *BRCA*ness Phenotype in Pancreatic Cancer: Phase II Study).
- [35] Zhao XS, Zhou J, Dong L, i wsp. Durable response to olaparib in pancreatic duct adenocarcinoma with deleterious ARID1A mutation. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Dec 20;132(24):3012-3014.
- [36] Kamel D, Gray C, Walia JS, Kumar V. PARP Inhibitor Drugs in the Treatment of Breast, Ovarian, Prostate and Pancreatic Cancers: An Update of Clinical Trials. *Curr Drug Targets*. 2018;19(1):21-37.
- [37] Christenson ES, Jaffee E, Azad NS. Current and emerging therapies for patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: a bright future. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):e135-e145.
- [38] Mukherjee S, Asaithamby A. Pancreatic cancer patients with germline *BRCA* mutations can benefit from olaparib treatment. *Translational cancer research* 9 (2020): 2154-2156.
- [39] Moffat GT, O'Reilly EM, MD. The Role of PARP Inhibitors in Germline *BRCA*-Associated Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2020 Mar;18(3):168-179.
- [40] 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.
- [41] Deeks ED. Olaparib: first global approval. *Drugs*. 2015; Feb;75(2):231-40.
- [42] Bochum S, Berger S, Martens UM. Olaparib. *Recent Results Cancer Res*. 2018;211:217-233.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] Vaishampayan UN. An evaluation of olaparib for the treatment of pancreatic cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Oct 28;1-6.
- [46] Kindler HL, Amin S, Joo S, i wsp. Reference values for EORTC QLQ-C30, for metastatic pancreatic cancer (mPC): Enhancing the interpretation of HRQoL scores in the POLO trial. *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 3; abstr 393).
- [47] Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, i wsp. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncology* 2020; 21 (4): 508-518.
- [48] van der Wijngaart H, Hoes LR, van Berge Henegouwen JM, i wsp. Olaparib monotherapy in pretreated patients with *BRCA1/2* alterations: Results of a DRUP trial cohort. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 3633).
- [49] Leo E, Illuzzi G, Bentouati S. Olaparib antiproliferative effect in pancreatic cancer and correlation with the response to other anticancer agents. Abstract 1829: *Cancer Res* August 15 2020 (80) (16 Supplement) 1829.

H. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [50] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; www.aotm.gov.pl (maj 2021).
- [51] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org (maj 2021).
- [52] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [53] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [54] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o., Sp. Komandytowa.
- [55] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Med Prakt*. 2008.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



- [56] 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.
- [57] https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf (maj 2021).
- [58] 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> (maj 2021).
- [59] Lebwohl D, Kay A, Berg W i wsp. Progression-free survival gaining on overall survival as a gold standard and accelerating drug development. *Cancer J*. 2009; 15(5): 386-394.
- [60] Komisja Europejska – Rejestr Produktów Leczniczych; <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h959.htm> (maj 2021).
- [61] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> (maj 2021).

I. Badanie wtórne

- [62] Mohyuddin GR, Aziz M, Britt A, Wade L, Sun W, Baranda J, Al-Rajabi R, Saeed A, Kasi A. Similar response rates and survival with PARP inhibitors for patients with solid tumors harboring somatic versus Germline BRCA mutations: a Meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer*. 2020 Jun 3;20(1):507. doi: 10.1186/s12885-020-06948-5. PMID: 32493233; PMCID: PMC7267765

J. Dodatkowe referencje włączone podczas aktualizacji przeglądu systematycznego dostarczone przez Zamawiającego

- [63] Arnold D, Golan T, Hammel P, Reni M et al. POLO: long-term safety and tolerability of olaparib for patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer. Presented at the European Society for Medical Oncology Congress 2021, 16–21 September 2021
- [64] Golan T, Hammel P, Reni M et al. POLO: subsequent therapy after maintenance olaparib in patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer. Presented at the European Society for Medical Oncology Congress 2021, 16–21 September 2021.

K. Dodatkowe publikacje włączone do Analizy klinicznej podczas aktualizacji

- [65] Thomas L. Sutton, Aaron Grossberg, Frederick Ey, Eileen M. O'Reilly & Brett C. Sheppard (2021) Multimodality therapy in metastatic pancreas cancer with a BRCA mutation and durable long-term outcome: biology, intervention, or both?, *Cancer Biology & Therapy*, 22:10-12, 532-536, DOI: 10.1080/15384047.2021.1991739
- [66] Assaf I, Mans L, Sakr R, Verset G, & Van Laethem JL (2021). Unusual metastasis in BRCA mutated pancreatic cancer while on maintenance Olaparib: Two case reports and review of the literature. *European Journal of Cancer*, 157, 63–67. doi:10.1016/j.ejca.2021.07.042
- [67] Rubinson D, Wolpin BM, Warsofsky IS, Ryan DP, Perez K, Rahma O, Singh H, Yurgelun MB, Shapiro GI, Aguirre AJ, D'Andrea AD, Cleary JM. Durable clinical benefit from PARP inhibition in a platinum-sensitive, BRCA2-mutated pancreatic cancer patient after earlier progression on placebo treatment on the POLO trial: a case report. *J Gastrointest Oncol* 2021;12(6):3133-3140. doi: 10.21037/jgo-21-197
- [68] Hoefler RA, Obiora C, Azab B, Harden EA, Kessler JF. Combined modality therapy including cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy for synchronous low volume peritoneal carcinomatosis from adenocarcinoma of the tail of pancreas in a BRCA-2 carrier resulting in long-term disease-free survival: a case report, *Int J Surg Case Rep* 83 (2021) 106047, <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106047>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



- [69] Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Overall survival from the phase 3 POLO trial: Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology* (2021) 39:3 SUPPL. 2021 Gastrointestinal Cancers Symposium, ASCO GI 2021

L. Publikacje wykluczone z Analizy klinicznej podczas aktualizacji

- [70] Schwartz LH, Kindler HL, Hammel P et al. POLO: Radiologic assessment of the impact of maintenanceolaparib in patients (pts) withmetastatic pancreatic cancer(mPaC). *Journal of Clinical Oncology* (2021) 39:3 SUPPL. 2021 Gastrointestinal Cancers Symposium, ASCO GI 2021.
- [71] Golan T, Kindler HL, Schatz P et al. Olaparib sensitivity observed inmetastatic pancreatic cancer(mPaC) with a wide spectrum ofgermline BRCA1 and BRCA2 mutations (gBRCAm). *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:3 SUPPL. 2021 Gastrointestinal Cancers Symposium, ASCO GI 2021.
- [72] Kindler HL, Amin S, Joo S et al. Reference values for EORTC QLQ-C30, for metastatic pancreaticcancer (mPC): Enhancing theinterpretation of HRQoL scores in the POLO trial. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:3 SUPPL. 2021 Gastrointestinal Cancers Symposium, ASCO GI 2021.
- [73] Principe DR. Precision Medicine for BRCA/PALB2-Mutated Pancreatic Cancer and Emerging Strategies to Improve Therapeutic Responses to PARP Inhibition. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 11;14(4):897. doi: 10.3390/cancers14040897. PMID: 35205643; PMCID: PMC8869830.
- [74] Anderson EM, Thomassian S, Gong J, Hendifar A, Osipov A. Advances in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Treatment. *Cancers*. 2021; 13(21):5510. <https://doi.org/10.3390/cancers13215510>
- [75] Leroux C, Konstantinidou G. Targeted Therapies for Pancreatic Cancer: Overview of Current Treatments and New Opportunities for Personalized Oncology. *Cancers*. 2021; 13(4):799. <https://doi.org/10.3390/cancers13040799>
- [76] Chi J, Chung SY, Parakrama R, Fayyaz F, Jose J, Saif MW. The role of PARP inhibitors in BRCA mutated pancreatic cancer. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. January 2021. doi:10.1177/17562848211014818
- [77] Lellouche L, Palmieri L-J, Dermine S, Brezault C, Chaussade S, Coriat R. Systemic therapy in metastatic pancreatic adenocarcinoma: current practice and perspectives. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. January 2021. doi:10.1177/17588359211018539
- [78] Vaishampayan UN. An evaluation of olaparib for the treatment of pancreatic cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Mar;22(4):521-526. doi: 10.1080/14656566.2020.1837113. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33094666

12. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia / wyłączenia badań pierwotnych do analizy klinicznej.	18
Tabela 2. Kryteria włączenia / wyłączenia badań wtórnych do analizy klinicznej.	18
Tabela 3. 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 pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji <i>BRCA1/2</i>	34
Tabela 4. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie niezależnej komisji centralnej (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [1].	40
Tabela 5. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie badaczy; DCO2 (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [3].	42
Tabela 6. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; wystąpienie progresji choroby lub zgonu w zależności od wyjściowych (<i>baseline</i>) cech demograficznych i klinicznych; n/N (%) [1].	44
Tabela 7. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; dodatkowe analizy dla czasu przeżycia wolnego od progresji – PFS (liczba analizowanych pacjentów [N]; hazard względny wystąpienia progresji lub zgonu, 95% CI) [4].	46
Tabela 8. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; radiologiczna ocena czasu przeżycia wolnego od progresji – PFS (n – liczba zdarzeń, N - liczba analizowanych pacjentów; hazard względny wystąpienia progresji lub zgonu, 95% CI) [10].	47
Tabela 9. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; analiza czasu przeżycia wolnego od progresji – PFS w zależności od rodzaju dziedzicznych mutacji w genie <i>BRCA</i> (liczba analizowanych pacjentów [N]; hazard względny wystąpienia progresji lub zgonu, 95% CI) [11].	48
Tabela 10. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; odpowiedź na leczenie (n, %); populacja pacjentów z mierzalną chorobą w momencie randomizacji [1].	49
Tabela 11. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; kontrola choroby (n, %); populacja pacjentów z mierzalną chorobą w momencie randomizacji [1].	50
Tabela 12. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia całkowitego (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [1].	52
Tabela 13. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia całkowitego (mediana, 95% CI [miesiące]) oraz wskaźnik przeżywalności w 36. miesiącu od rozpoczęcia badania (%) [3].	53
Tabela 14. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii (liczba zdarzeń, n (%); mediana, 95% CI [miesiące]) [5].	56
Tabela 15. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii (mediana, 95% CI [miesiące]) [3].	56
Tabela 16. Rodzaj kolejnych terapii* po przerwaniu leczenia podtrzymującego stosowanego w ramach badania (n, %) [1]. ...	57
Tabela 17. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [1].	58
Tabela 18. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); populacja ITT [3].	59
Tabela 19. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (liczba zdarzeń, n (%); mediana, 95% CI [miesiące]) [5].	60
Tabela 20. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii (mediana, 95% CI [miesiące]) [3].	60
Tabela 21. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia od randomizacji do przerwania leczenia (liczba zdarzeń, n (%); mediana, 95% CI [miesiące]) [5].	61

Tabela 22. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas przeżycia od randomizacji do przerwania leczenia oraz do rozpoczęcia pierwszej/ drugiej kolejnej terapii (mediana, 95% CI [miesiące]) [3].	62
Tabela 23. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; analiza końcowa [3].	62
Tabela 24. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas do trwałego, klinicznie istotnego pogorszenia – globalny stan zdrowia (GHS) według EORTC QLQ-C30 (mediana, 95% CI [miesiące]) [2].	64
Tabela 25. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; czas do trwałego, klinicznie istotnego pogorszenia – globalny stan zdrowia (GHS), funkcjonowanie fizyczne oraz subskale objawowe według EORTC QLQ-C30 (n/N, %; mediana, 95% CI [miesiące]) [2].	65
Tabela 26. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; adjustowana, średnia zmiana względem <i>baseline</i> [punkty] – globalny stan zdrowia (GHS), funkcjonowanie fizyczne oraz subskale objawowe według EORTC QLQ-C30 w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia (średnia różnica zmian między grupami, 95% CI) [1], [2].	65
Tabela 27. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; zmiany jakości życia ocenianej według EORTC QLQ – PAN26 (adjustowana zmiana nasilenia objawu do 6. miesiąca leczenia względem <i>baseline</i> [punkty]; mediana czasu do trwałego, istotnego klinicznie pogorszenia [miesiące]) [7].	66
Tabela 28. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; parametry określające przeżycie pacjentów skorygowane o jakość (średnia [miesiące lub punktacja]) [6], [14].	68
Tabela 29. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane [#] o jakimkolwiek stopniu nasilenia, które wystąpiły u ≥15% pacjentów w którejkolwiek z grup (n, %) [1].	71
Tabela 30. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane [#] nasileniu ≥3 stopnia (n, %) [1], [3].	72
Tabela 31. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; ciężkie zdarzenia niepożądane (n, %) [1].	73
Tabela 32. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; wycofanie z badania/ przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (n, %) [1], [3].	74
Tabela 33. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania dawkowania (n, %) [1].	75
Tabela 34. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; wystąpienie zmęczenia/ astenii, nudności, anemii i wymiotów w czasie leczenia (n, %; mediana [miesiące]) [12].	76
Tabela 35. Raport przypadku [17].	83
Tabela 36. Skuteczność kliniczna olaparybu (n, %; mediana, 95% CI [tygodnie]) [15].	88
Tabela 37. 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 przerzutowego gruczolakoraka trzustki.	117
Tabela 38. 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 przerzutowego gruczolakoraka trzustki (data przedostatniego wyszukiwania: 23.11.2020 r.; aktualizacja wyszukiwania: 22.02.2021 r.).	118
Tabela 39. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w innych bazach danych (data przedostatniego wyszukiwania: 23.11.2020 r.; aktualizacja wyszukiwania: 22.02.2021 r.).	119
Tabela 40. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.	124
Tabela 41. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących zastosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji <i>BRCA1/2</i> .	125
Tabela 42. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie POLO [1]-[14], na podstawie danych z referencji [1].	128
Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie TAPUR [15].	130
Tabela 44. Działania niepożądane, które raportowano u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza® (olaparyb) w trakcie badań klinicznych [18].	132

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 45. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem olaparybu, zgłoszone bezpośrednio do bazy <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> do dnia 16 lutego 2021 roku [21].	141
Tabela 46. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem olaparybu zgłoszone do WHO za pośrednictwem bazy VigiBase® (stan na listopad 2020) [21].	142
Tabela 47. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie POLO [1]-[14].	143
Tabela 48. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	146
Tabela 49. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	149
Tabela 50. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [52].	149
Tabela 51. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [58].	150
Tabela 52. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	151
Tabela 53. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [56].	151
Tabela 54. Formularz ekstrakcji danych z badań.	154

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 dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji <i>BRCA1/2</i> .	121
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 dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji <i>BRCA1/2</i> .	122

Spis wykresów

Wykres 1. Porównanie terapii podtrzymującej olaparybem względem placebo, w populacji pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki - krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) – ocena niezależnej komisji centralnej [1].	41
Wykres 2. Porównanie terapii podtrzymującej olaparybem względem placebo, w populacji pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki - krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) [3].	43
Wykres 3. Porównanie terapii podtrzymującej olaparybem względem placebo, w populacji pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki - krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego (OS) [1].	52
Wykres 4. Porównanie terapii podtrzymującej olaparybem względem placebo, w populacji pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki - krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego (OS) [3].	54
Wykres 5. Porównanie terapii podtrzymującej olaparybem względem placebo, w populacji pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki - krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia do drugiej progresji (PFS2) – ocena badaczy [1].	59
Wykres 6. Zestawienie wyników końcowej analizy skuteczności klinicznej olaparybu względem placebo [3].	63
Wykres 7. Wykres <i>swimmer plot</i> przedstawiający całkowite przeżycie i odpowiedź na leczenie dla 51 pacjentów z długoterminowym przeżyciem w zestawie analizy bezpieczeństwa [63].	69
Wykres 8. Wykres <i>swimmer plot</i> dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów, przedstawiający całkowite przeżycie i czas leczenia w ramach badania oraz zastosowanie kolejnych terapii [64].	78
Wykres 9. Zestawienie wyników końcowej analizy skuteczności klinicznej olaparybu względem placebo w badaniu POLO [3]. BICR – ang. <i>blinded independent central review</i> ; analiza dokonana przez niezależną komisję centralną. Inv – ang. <i>investigators</i> – analiza dokonana przez badaczy.	81

13. ANEKS

13.1. 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 dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [50] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań [53]. 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 równoległe dwie osoby (██████████) ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ██████████). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie przeprowadzono pierwotnie w dniach 11-23 listopada 2020 roku, a wyniki wyszukiwania zaktualizowano 22 lutego 2021 roku oraz w dniu 11 kwietnia 2022; wyszukiwaniem zajmowały się równoległe dwie osoby (██████████). 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 dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



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

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

Podczas wyszukiwania zrezygnowano z limitów związanych z rodzajem komparatora i punktów końcowych.

Tabela 37. 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 przerzutowego gruczolakoraka trzustki.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	pancreatic neoplasm OR pancreatic neoplasms OR pancreas neoplasms OR pancreas neoplasm OR cancer of pancreas OR cancer of the pancreas OR pancreas cancers OR pancreas cancer OR pancreatic cancer OR pancreatic cancers OR pancreas carcinoma
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)	<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 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews ("word variations have been searched").</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Case Report, Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial;</i>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Słowa kluczowe	
	Baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").
AND	
Jezyk	English, Polish

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 38. 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 przerzutowego gruczolakoraka trzustki (data pierwszego wyszukiwania: 23.11.2020 r.; aktualizacja wyszukiwania: 22.02.2021 r.; druga aktualizacja wyszukiwania 11.04.2022 r.).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed ⁴	Embase ²	Cochrane ³
Interwencja wnioskowana (olaparyb)				
#1	olaparib ^{1,3} 'olaparib'/exp OR olaparib ²	2169	7 707	699
#2	Lynparza ^{1,2,3}	2170	308	56
#3	AZD 2281 OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD221 ^{1,3} azd AND 2281 OR azd2281 OR 'azd 2281' OR azd221 ²	2185	791	77
#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	181	20
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2187	7 725	702
Problem zdrowotny (populacja)				
#6	pancreatic neoplasm OR pancreatic neoplasms OR pancreas neoplasms OR pancreas neoplasm ^{1,3} (((pancreatic AND neoplasm OR pancreatic) AND neoplasms OR pancreas) AND neoplasms OR pancreas) AND neoplasm ²	115 372	43 354	3 228
#7	cancer of pancreas ^{1,3} 'cancer of pancreas' ²	115 836	112	3 653
#8	pancreas cancers OR pancreas cancer OR pancreatic cancer OR pancreatic cancers ^{1,3} (((pancreas AND cancers OR pancreas) AND cancer OR pancreatic) AND cancer OR pancreatic) AND cancers ²	131 963	23 512	6 249
#9	pancreas carcinoma ^{1,3} pancreas AND carcinoma ²	24 781	56 843	845
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	138 832	106 519	6 988
Interwencja wnioskowana (olaparyb) + populacja				
#11	#5 AND #10	161	433	63
Interwencja wnioskowana (olaparyb) + populacja – opracowania wtórne				
#12	#11*	38	2	0
#13	#12^	36	2	-
Interwencja wnioskowana (olaparyb) + populacja – badania pierwotne (efektywność kliniczna i praktyczna)				
#14	#11**	17	195	63
#15	#14^	17	193	-

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, 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; Case Report, Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched;

^publikacje w językach: English, Polish.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne dotyczące oceny efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) olaparybu stosowanego w postaci tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki i obecnością dziedzicznych mutacji *BRCA1/2*.

13.1.2. 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 trzustki. 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 39. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w innych bazach danych (data pierwszego wyszukiwania: 23.11.2020 r.; aktualizacja wyszukiwania: 22.02.2021 r., druga aktualizacja wyszukiwania: 11.04.2022 r.).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>olaparib</i>	0
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>olaparib</i>	0
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>olaparib AND pancreatic cancer</i>	127
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>olaparib AND pancreatic cancer</i>	47
Health Canada (HC)	#1	<i>olaparib AND pancreatic cancer</i>	9
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>olaparib</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>olaparib</i>	61
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>olaparib</i>	22
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>olaparib</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>olaparib</i>	1
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>olaparib</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>olaparib</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB)	#1	<i>olaparyb</i>	7
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	<i>olaparib AND pancreatic cancer</i>	82
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>olaparib AND pancreatic cancer</i>	17

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>olaparib AND pancreatic cancer</i>	6
American Society of Clinical Oncology (ASCO); https://www.asco.org/	#1	<i>olaparib AND pancreatic cancer</i>	52
European Society for Medical Oncology (ESMO); http://www.esmo.org/	#1	<i>olaparib AND pancreatic cancer</i>	20

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

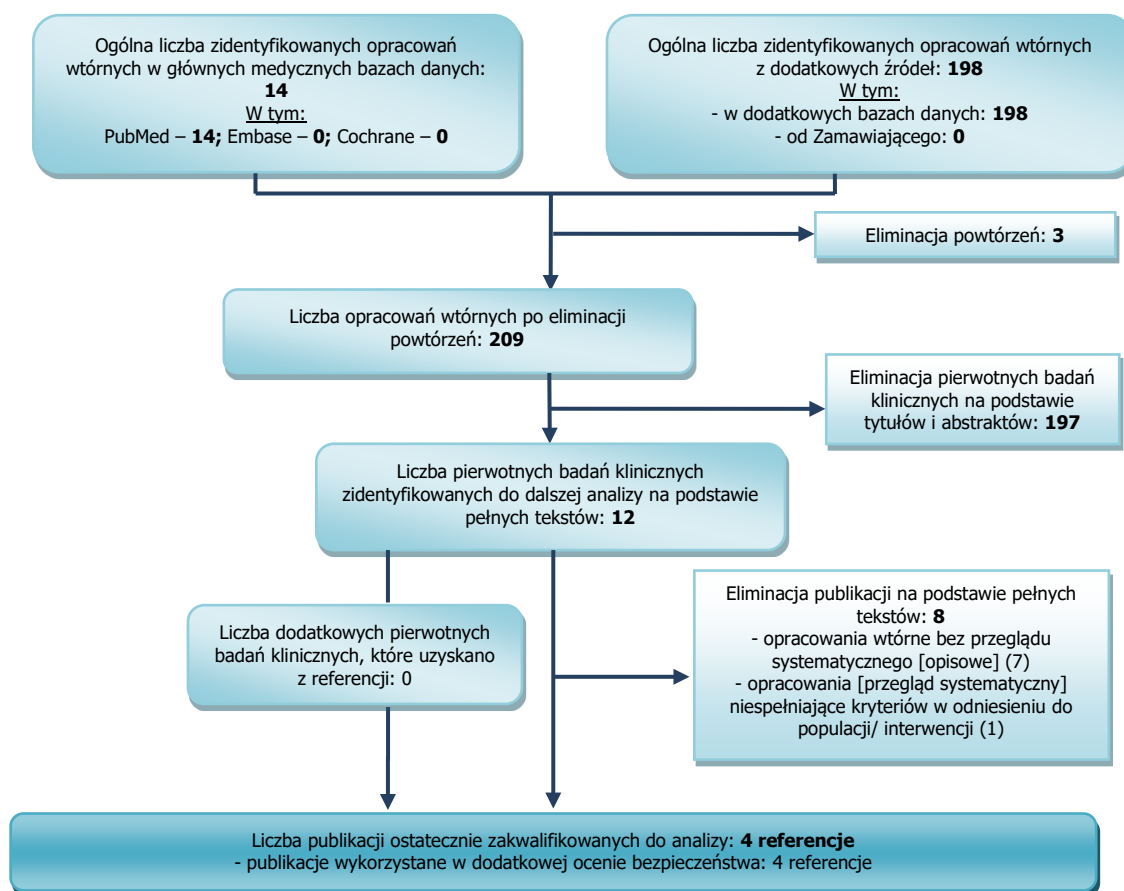
13.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

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 pacjentów z gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji *BRCA1/2*. 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.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [redacted] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



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 dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2.

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:

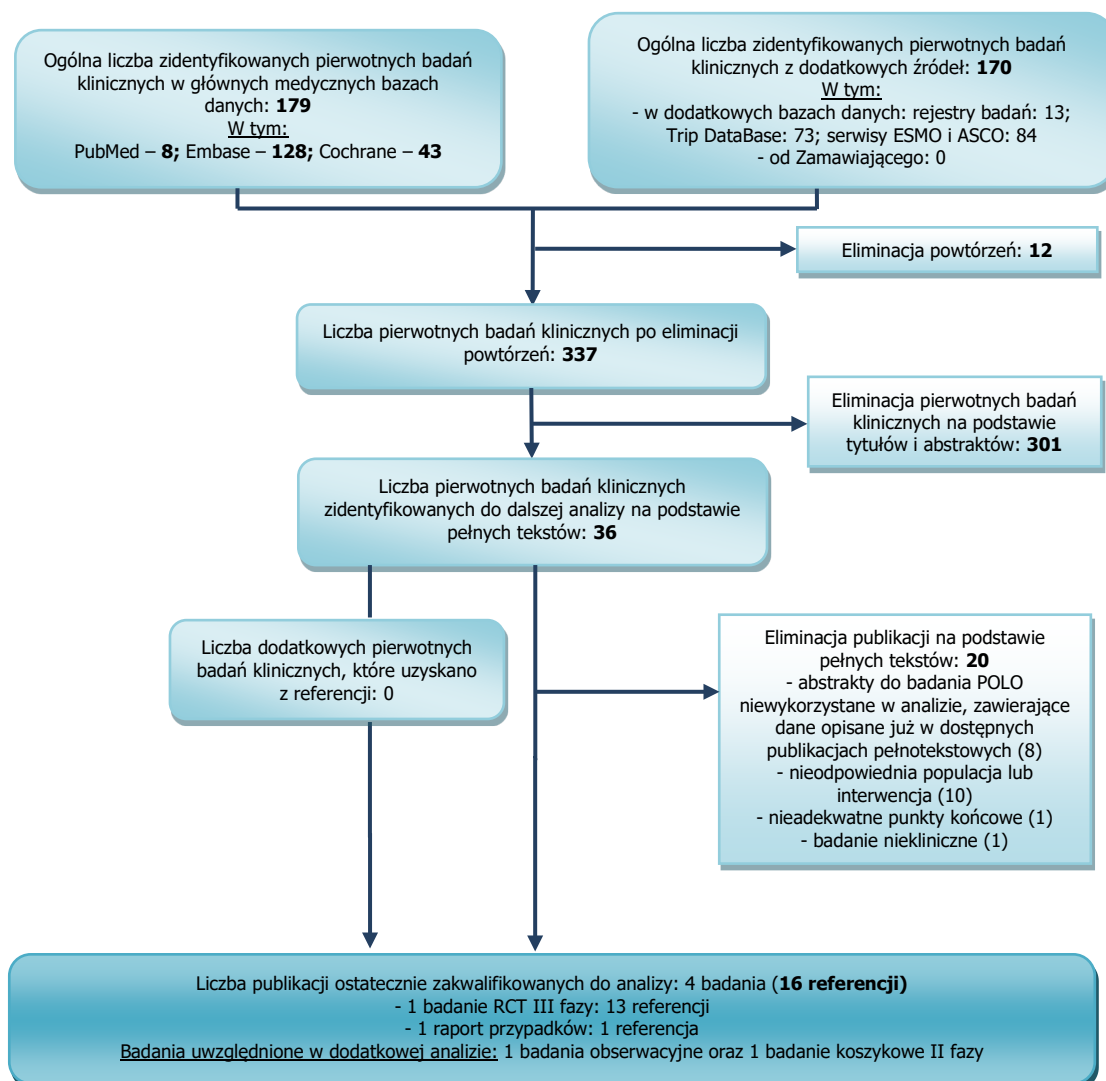
- 4 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza® [18] oraz streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla ogółu społeczeństwa [19], ulotkę do preparatu Lynparza® opracowaną przez amerykańską agencję FDA [20], informacje z bazy danych *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [21].

Nie zidentyfikowano żadnego opracowania (badania) wtórnego z przeglądem systematycznym ani metaanalizą, w którym oceniano efekty kliniczne olaparybu w leczeniu raka trzustki.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



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 dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2.

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 III fazy, w którym oceniano efekty kliniczne olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki oraz dziedzicznymi mutacjami w BRCA1/2 [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14];
- 1 opis przypadku [17].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



W ramach dodatkowej analizy uwzględniono również 2 publikacje, które nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy; badanie koszykowe II fazy [15] oraz badanie obserwacyjne [16].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



13.2. 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 u dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji *BRCA1/2*.

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

Tabela 40. 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	Golan 2018 [33], NCT02677038 [34], Zhao 2019 [35], van der Wijngaart 2020 [48]
	Przegląd systematyczny niespełniający kryteriów w odniesieniu do populacji/ interwencji	Bao 2016 [40]
I (interwencja)	Badania pierwotne; nieodpowiednia interwencja	Kaufman 2015 [43], Fong 2009 [44], Pishvaian 2020 [47], Batra 2020 [22], Wang 2019 [23], Li 2018 [24]
	-	-
C (komparator)	-	-
O (punkty końcowe)	Brak poszukiwanych punktów końcowych	Kindler 2021 [46]
S (rodzaj badania)	Badania pierwotne; abstrakty do badania POLO niewykorzystane w analizie, zawierające dane opisane już w dostępnych publikacjach pełnotekstowych	Golan 2018 [22], Golan 2019 [26], Oh 2019 [27], Kindler 2019 [28], Hammel 2019 [29], Golan 2016 [30], Golan 2018 [31], Reinacher-Schick 2020 [32], Schwartz 2021 [70], Golan 2021 [71], Kindler 2021 [72]
	Badanie farmakologiczne na liniach komórkowych	Leo 2020 [49]
	Opracowania wtórne bez przeglądu systematycznego (opisowe)	Kamel 2018 [36], Christenson 2020 [37], Mukherjee 2020 [38], Moffat 2020 [39], Deeks 2015 [41], Bochum 2018 [42], Vaishampayan 2020 [45], Principe 2022, Anderson 2021 [74], Leroux 2021 [75], Chi 2021 [76], Lellouche 2021 [77], Vaishampayan 2021 [78]

13.3. 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 [54].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



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

Tabela 41. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących zastosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji *BRCA1/2*.

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 POLO (NCT01844986) [1]-[14]</p>	<p>Badanie eksperymentalne, III fazy, wieloośrodkowe (119 ośrodków w 12 państwach), z randomizacją (randomizacja centralna, blokowa bez stratyfikacji), podwójnym zamaskowaniem (pacjentów oraz oceniającej, niezależnej komisji centralnej) i grupami równoległymi, typu IIA^ (<i>superiority</i>).</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania (randomizacji): I 2015 - I 2019.</p> <p>Sponsor: AstraZeneca, grant z <i>National Institutes of Health National Cancer Institute Cancer Center</i>.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędów systematycznych: niskie.</p>	<p>Dorośli pacjenci z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznej mutacji <i>BRCA1/2</i>.</p> <p><u>Grupa badana:</u> olaparyb, N=92.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=62.</p> <p>Schemat leczenia podtrzymującego: <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 centralnie obiektywnej, radiologicznej progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji dla PFS:</u> - grupa badana: 9,1 miesiąca (zakres: 0 – 39,6); - grupa kontrolna: 3,8 miesiąca (zakres: 0 – 29,8).</p>	<p><u>Grupa badana</u> Z 92 zrandomizowanych pacjentów, 2 chorych nie otrzymało przydzielonego leczenia z powodu: wycofania zgody (1) oraz niespełnienia kryteriów włączenia (1).</p> <p><u>Grupa kontrolna</u> Z 62 zrandomizowanych pacjentów, 2 chorych nie otrzymało przydzielonego leczenia z powodu: nieprzyjmowania placebo (1) oraz niespełnienia kryteriów włączenia (1).</p> <p>Żaden z chorych nie został utracony z okresu obserwacji (ang. <i>lost to follow-up</i>). W momencie analizy danych 30 pacjentów nadal kontynuowało terapię olaparybem a 8 placebo.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w ocenie niezależnej, centralnej komisji.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w ocenie badaczy - w ramach analizy wrażliwości; - inne analizy wrażliwości dotyczące PFS; - 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); - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR); - jakość życia warunkowana stanem zdrowia (HR-QoL); - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - świadoma pisemna zgoda na udział w badaniu, - wiek ≥ 18 lat; - cytologiczne lub histologiczne potwierdzenie przerzutowego gruczolakoraka trzustki; - potwierdzona centralnie obecność patogennej lub potencjalnie patogennej dziedzicznej mutacji w genie <i>BRCA1</i> lub/ i <i>BRCA2</i>; - stosowanie w sposób ciągły przez co najmniej 16 tygodni chemioterapii I linii opartej na związkach platyny i osiągnięcie co najmniej kontroli choroby w wyniku chemioterapii I linii; - brak udokumentowanej progresji choroby w badaniach obrazowych w okresie 4 tygodni od randomizacji; - ustąpienie lub redukcja nasilenia do 1. stopnia toksyczności wynikającej z poprzedniego leczenia przed randomizacją (za wyjątkiem utraty włosów, obwodowej neuropatii 3. stopnia oraz anemii 2. stopnia [jeśli stężenie hemoglobiny wynosiło ≥ 9 g/dl i nie wykonywano transfuzji krwi w czasie poprzednich 28 dni]); - chorzy, którzy otrzymywali pochodne platyny z zamiarem wyleczenia innego wcześniejszego nowotworu (np. raka jajnika) lub w ramach terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej raka trzustki musieli wykazać co najmniej 12 miesięcy przerwy pomiędzy ostatnią dawką terapii zawierającej związek platyny a pierwszą dawką chemioterapii zastosowaną w leczeniu przerzutowego raka trzustki; - prawidłowa funkcja narządów oraz akceptowalna funkcja szpiku kostnego w okresie 4 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leków w ramach badania, - stan sprawności ogólnej 0-1 według ECOG;</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. 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"> - stan pomenopauzalny lub negatywny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym, - zgoda na możliwość stosowania się do wymogów leczenia oraz jego kontroli zgodnie z protokołem badania; - zgoda na dwukrotne pobranie próbek krwi w celu potwierdzenia mutacji; - dostępność odpowiednio spreparowanych próbek z tkanki guza pierwotnego lub zmiany przerzutowej. <p style="text-align: center;"><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jakiegokolwiek zaangażowanie w planowanie i przeprowadzanie badania; - mutacje w <i>BRCA1/2</i> określone jako niepatogenne; - wystąpienie progresji choroby w okresie od rozpoczęcia chemioterapii I linii do randomizacji; - chemioterapia cytotoksyczna lub niehormonalne leczenie ukierunkowane w czasie 28 dni cyklu 1.; - paliatywna radioterapia w czasie 14 dni przed rozpoczęciem cyklu 1.; - wcześniejsze stosowanie inhibitorów PARP, w tym olaparybu; - ekspozycja na badany lek w czasie 30 dni lub 5-krotny okres półtrwania preparatu przed randomizacją; - rozpoznanie innego pierwotnego nowotworu, za wyjątkiem odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry, leczonego radykalnie raka szyjki macicy <i>in situ</i>, przewodowego rak <i>in situ</i>, raka endometrium w stadium 1. lub innych guzów litych, także chłoniaków (bez zajęcia szpiku kostnego) leczonych radykalnie oraz bez objawów choroby przez ≥ 5 lat przed włączeniem do badania; - odcinek QTc ≥ 470 msekund w spoczynkowym badaniu EKG wykryty co najmniej 2-krotnie w czasie 24 godzin lub rodzinny zespół długiego odcinka QT; - jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4/5, takich jak m.in. ketokonazol, itraconazol, rytonawir, indinawir, saquinawir, telitromycyna, klarytromycyna, nelfinawir; - przetrwała toksyczność (o nasileniu ≥ 2 stopnia) poprzedniego leczenia przeciwnowotworowego, za wyjątkiem utraty włosów oraz obwodowej neuropatii o nasileniu 3. stopnia;

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. 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"> - rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego/ ostrej białaczki szpikowej; - duże zabiegi chirurgiczne w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania; - stan immunosupresji, m.in. w wyniku zakażenia wirusem HIV; - klinicznie istotne, nieodpowiednio kontrolowane schorzenia (m.in. infekcje wymagające podawania antybiotyków IV generacji, objawowa, zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego w czasie ostatnich 3 miesięcy, rozległa, obustronna choroba śródmiąższowa płuc, choroby psychiczne, które mogłyby ograniczać zdolność do podporządkowywania się procedurom w badaniu, a także inne zaburzenia, które w ocenie badaczy mogłyby narażać chorych na ryzyko toksyczności zastosowanego leczenia; - niezdolność do połykania tabletek, a także zaburzenia żołądkowo-jelitowe mogące wpływać na wchłanianie badanego leku; <ul style="list-style-type: none"> - ciąża lub okres karmienia piersią; - allogeniczny przeszczep szpiku kostnego w przeszłości; - znana nadwrażliwość na olaparyb lub jakiegokolwiek substancje pomocnicze produktu; - pełna transfuzja krwi w okresie co najmniej 120 dni przed rozpoczęciem badania, co mogłoby zakłócać wyniki testu na obecność mutacji <i>BRCA</i>. <p>Pacjenci z leczonymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) kwalifikowali się do badania, jeśli spełniali kryteria: obecna choroba poza OUN, brak objawów progresji choroby w okresie między zakończeniem leczenia zmian w OUN, a radiograficznym badaniem skryningowym, brak krwotoków wewnątrzczaszkowych lub w obrębie rdzenia kręgowego, co najmniej 2 tygodnie pomiędzy zakończeniem radioterapii i dniem 1. cyklu 1., a ustąpieniem istotnych, ostrych objawów toksyczności, jak i równoczesny brak konieczności zastosowania prednizolonu w dawce ≥ 10 mg/ dobę lub ekwiwalentnej dawki innego kortykosteroidu.</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. 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
Ahn i wsp., 2020 (badanie TAPUR; NCT02693535) [15]	<p>Badanie interwencyjne, koszykowe (ang. <i>basket study</i>) II fazy, typu IID[^].</p> <p>Badanie nieopublikowane (dostępne w postaci abstraktu).</p> <p>Czas trwania badania: XI 2016 – VIII 2019.</p> <p>Sponsor: AstraZeneca Pharmaceutical/Biotech Company.</p> <p>Ocena stopnia wiarygodności według NICE: niemożliwa do określenia.</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym rakiem trzustki, z inaktywującymi mutacjami w genach BRCA1/2.</p> <p><u>Grupa badana:</u> olaparyb w postaci tabletek w dawce 300 mg/2xdobę, (N=27) lub olaparyb postaci kapsułek w dawce 400 mg/ 2xdobę (N=3) do czasu wystąpienia progresji.</p>	<u>Brak danych.</u>	<u>Brak danych.</u>	<ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik kontroli choroby (DCR) zgodnie z kryteriami RECIST; - czas przeżycia wolny od progresji (PFS); - czas przeżycia całkowitego (OS); - bezpieczeństwo terapii. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznanie zaawansowanego raka trzustki; - brak dostępnych standardowych metod leczenia; - stan sprawności ogólnej 0-2 według ECOG; - odpowiednia funkcja narządów. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych.
Shui i wsp., 2020 [16]	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe (ośrodki kliniczne w Chinach) typu IVC[^].</p> <p>Badanie nieopublikowane (dostępne w postaci abstraktu).</p> <p>Czas trwania badania: I 2016 - XI 2019.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena stopnia wiarygodności w skali NOS: niemożliwa do określenia.</p>	<p>Pacjenci narodowości chińskiej z przewodowym gruczolakorakiem trzustki.</p> <p><u>Kohorta badana:</u> N=195.</p>	<u>Brak danych.</u>	<u>Nie dotyczy.</u>	<ul style="list-style-type: none"> - ocena potencjalnej roli dziedzicznych i somatycznych mutacji w genach szlaku naprawy uszkodzeń DNA jako czynników predykcyjnych dla odpowiedzi na leczenie olaparybem i chemioterapię opartą na związkach platyny. 	<u>Brak danych.</u>

[^] Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996.

Tabela 42. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie POLO [1]-[14], na podstawie danych z referencji [1].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Cecha	Grupa badana - olaparyb (N=92)	Grupa kontrolna = placebo (N=62)	
Wiek w momencie randomizacji – mediana (zakres) [lata]	57 (37–84)	57 (36–75)	
Wiek ≥65 lat w momencie randomizacji; n (%)	28 (30%)	13 (21%)	
Płeć męska; n (%)	53 (58%)	31 (50%)	
Rasa; n (%)	Biała	82 (89,1%)	59 (95,2%)
	Czarna / afroamerykańska	5 (5,4%)	0 (0,0%)
	Azjatycka	4 (4,3%)	2 (3,2%)
	Inna	1 (1,1%)	1 (1,6%)
Lokalizacja pierwotnego guza trzustki; n (%)	Głowa trzustki	46 (50,0%)	34 (54,8%)
	Trzon trzustki	41 (44,6%)	17 (27,4%)
	Ogon trzustki	29 (31,5%)	22 (35,5%)
	Brak danych	2 (2,2%)	1 (1,6%)
Stan sprawności ogólnej według ECOG; n (%)	0 – normalna aktywność	65 (71%)	38 (61%)
	1 – ograniczona aktywność	25 (27%)	23 (37%)
	Brak danych	2 (2%)	1 (2%)
Rodzaj mutacji BRCA; n (%)*	BRCA1	29 (32%)	16 (26%)
	BRCA2	62 (67%)	46 (74%)
	BRCA1 + BRCA2	1 (1%)	0 (0%)
Czas od diagnozy do randomizacji; mediana (zakres) [miesiące]	6,9 (3,6–38,4)	7,0 (4,1–30,2)	
Umieszczenie przerzutów przed chemioterapią; n (%)	Wątroba	61 (66,3%)	48 (77,4%)
	Płuco	10 (10,9%)	5 (8,1%)
	Otrzewna	10 (10,9%)	5 (8,1%)
	Inne	14 (15,2%)	8 (12,9%)
Obecność stentu żółciowego; n (%)	1 (1,1%)	4 (6,5%)	
Chemioterapia oparta na związkach platyny w I linii leczenia, n (%)	FOLFIRINOX (warianty)	79 (86%)	50 (81%)
	Gemcytabina + cisplatyna	2 (2%)	3 (5%)
	Inne schematy zawierające związki platyny[^]	10 (11%)	8 (13%)
	Brak danych	1 (1%)	1 (2%)
[^]Inne schematy stosowane w chemioterapii I linii	FOLFOX	4 (4,3%)	5 (8,1%)
	GEMOX	5 (5,4%)	1 (1,6%)
	Gemcytabina/nab-paklitaxel/kapecytabina/ cisplatyna	2 (2,2%)	2 (3,2%)
	XELOX	2 (2,2%)	1 (1,6%)
	Oksaliplatyna	1 (1,1%)	1 (1,6%)
	Gemcytabina/ epirubicyna/kapecytabina/ cisplatyna	0 (0,0%)	2 (3,2%)

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



	FOLFIRI/ cisplatyna	0 (0,0%)	1 (1,6%)
	FOLFOX/ nab-paklitaksel	0 (0,0%)	1 (1,6%)
	5-fluorouracyl/ karboplatyna	1 (1,1%)	0 (0,0%)
	FOLF/ cisplatyna	1 (1,1%)	0 (0,0%)
Czas trwania chemioterapii w I linii leczenia przed randomizacją	Mediana (zakres)	5,0 (2,5–35,2)	5,1 (3,4–20,4)
	16 tygodni – 6 miesięcy; n (%)	61 (66%)	40 (65%)
	>6 miesięcy; n (%)	30 (33%)	21 (34%)
	Brak danych	1 (1%)	1 (2%)
Najlepsza uzyskana odpowiedź na chemioterapię w I linii leczenia; n (%)	Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie	46 (50%)	30 (48%)
	Stabilna choroba	45 (49%)	31 (50%)
	Brak danych	1 (1%)	1 (2%)
Status choroby po chemioterapii opartej na związkach platyny; n (%)	Mierzalna	78 (84,8%)	52 (83,9%)
	Niemierzalna lub brak objawów	13 (14,1%)	6 (9,7%)
	Brak danych	1 (1,1%)	4 (6,5%)
Stężenie albumin; mediana (zakres) [g/l]		41,0 (32–48)	40,0 (34–50)
Komentarz		W ocenie autorów głównej publikacji do badania POLO, grupy były dobrze zbalansowane pod względem charakterystyki wyjściowej.	

*u 4 pacjentów poddanych randomizacji w oparciu o stwierdzenie mutacji *BRCA* w lokalnym laboratorium, nie wykazano tego typu mutacji w analizie potwierdzającej, wykonanej w ramach badania.

Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania o akronimie TAPUR [15].

Parametr		Olaparyb, N=30
Wiek; mediana (zakres) [lata]		60 (44 - 78)
Płeć męska; %		63%
Stan sprawności ogólnej według ECOG; %	0	30%
	1	57%
	2	13%
Liczba stosowanych wcześniej schematów leczenia systemowego; %	1-2	47%
	≥3	53%

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



13.5. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU

13.5.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Dodatkową analizę bezpieczeństwa olaparybu przeprowadzono w oparciu o dane z ChPL Lynparza® [18], streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [19], ulotki informacyjnej dla produktu leczniczego Lynparza® zamieszczonej na stronie agencji FDA [20], a także danych ze strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [21].

Dodatkowo, na stronie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [21] znajdowało się odniesienie do danych z bazy VigiBase® prowadzonej przez *World Health Organization*.

Ocena profilu bezpieczeństwa olaparybu przedstawiona w raportach/ publikacjach agencji EMA oraz FDA oraz dane w bazie Lareb obejmowały bezpieczeństwo stosowania badanego preparatu nie tylko u pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki, ale także w populacji pacjentów z różnymi typami nowotworów litych (m.in. rakiem piersi, rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej).

Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania olaparybu przedstawiono w rozdz. 7.1.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) [18]

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 pacjentów 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, kaszel, duszność, niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość i leukopenia.

Działania niepożądane stopnia ≥ 3 . występujące u $>2\%$ pacjentów obejmowały niedokrwistość (16%), neutropenię (6%), uczucie zmęczenia/astenię (5%), leukopenię (3%), małopłytkowość (3%) i wymioty (2%).

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (16,2%), wymioty (6,8%), nudności (6,2%), neutropenia (6,2%) i uczucie zmęczenia/astenia (6,0%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,8%), nudności (0,7%), uczucie zmęczenia/astenia (0,7%) i małopłytkowość (0,7%).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych pochodzących od 2 351 pacjentów z guzami litymi, leczonych produktem Lynparza® w monoterapii w badaniach klinicznych w zalecanej dawce.

Działania niepożądane, które raportowano podczas badań klinicznych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza® w monoterapii (w których ekspozycja pacjentów 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 nieznaną (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 44. Działania niepożądane, które raportowano u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza® (olaparyb) w trakcie badań klinicznych [18].

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE	Częstość występowania działania niepożądanego o stopniu nasilenia 3. lub większym wg CTCAE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Niedokrwistość ^a , neutropenia ^a , małopłytkowość ^a , leukopenia ^a Często Limfopenia ^a	Bardzo często Niedokrwistość ^a Często Neutropenia ^a , małopłytkowość ^a , leukopenia ^a Niezbyt często Limfopenia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Często Wysypka ^a Niezbyt często Nadwrażliwość ^a , zapalenie skóry ^a , obrzęk naczyńioruchowy*	Rzadko Wysypka ^a , nadwrażliwość ^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 , duszność ^a	Często Duszność ^a Niezbyt często Kaszel ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Wymioty, biegunka, nudności, niestrawność Często Zapalenie jamy ustnej ^a , ból w nadbrzuszu	Często Wymioty, biegunka, nudności Niezbyt często Zapalenie jamy ustnej ^a , ból w nadbrzuszu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko Rumień guzowaty	-
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	Niezbyt często Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

a) Niedokrwistość obejmuje preferowane terminy oznaczające niedokrwistość, niedokrwistość makrocytarną, erytropenię, zmniejszenie wartości hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość normobarwliwą, niedokrwistość normobarwliwą normocytową, niedokrwistość

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



normocytową i zmniejszenie liczby czerwonych krwinek.

Neutropenia obejmuje preferowane terminy oznaczające agranulocytozę, gorączkę neutropeniczną, zmniejszenie liczby granulocytów, granulocytopenię, neutropenię idiopatyczną, neutropenię, zakażenie neutropeniczne, posocznicę neutropeniczną i zmniejszenie liczby neutrofilów; Małopłytkowość obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie wytwarzania płytek krwi, zmniejszenie wartości płytkokrytu i małopłytkowość.

Leukopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek; Limfopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby limfocytów B, zmniejszenie liczby limfocytów, limfopenię i zmniejszenie liczby limfocytów T.

Kaszel obejmuje preferowane terminy oznaczające kaszel i kaszel z odkrztuszaniem.

Wysypka obejmuje preferowane terminy oznaczające wysypkę złuszczącą, rumień uogólniony, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową i wysypkę ze świądem.

Nadwrażliwość obejmuje preferowane terminy oznaczające nadwrażliwość na lek i nadwrażliwość.

Zapalenie skóry obejmuje preferowane terminy oznaczające zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry i złuszczące zapalenie skóry.

Duszność obejmuje preferowane terminy oznaczające duszność i duszność wysiłkową.

Zapalenie jamy ustnej obejmuje preferowane terminy oznaczające aftę, owrzodzenie jamy ustnej i zapalenie jamy ustnej.

* Jak zaobserwowano po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Toksyczność hematologiczna

Niedokrwistość oraz inne działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego miały zazwyczaj niewielkie nasilenie (stopień 1. lub 2. według CTCAE), jednakże, zdarzały się również zgłoszenia zdarzeń w stopniu 3. lub wyższym według CTCAE. Niedokrwistość była najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia ≥ 3 według 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 badaniach klinicznych, w których stosowano lek w postaci tabletek częstość występowania niedokrwistości jako działania niepożądanego wyniosła 40,8% (18,1% stopnia ≥ 3 wg CTCAE), a częstość przerwania podawania leku, zmniejszenia dawki i zakończenia leczenia z powodu niedokrwistości wyniosła odpowiednio 17,7%, 12,2% i 2,5%; 22,6% pacjentów 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 według CTCAE od wartości początkowych wyniosła 23% w przypadku hemoglobiny, 19% w przypadku bezwzględnej liczby neutrofilów, 6% w przypadku płytek krwi, 29% 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 58%. 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 według CTCAE względem wartości początkowych wyniosła około 11%. 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% pacjentów stężenie kreatyniny odpowiadało stopniowi 0 według CTCAE przed rozpoczęciem badania, a u 10% odpowiadało ono stopniowi 1. według CTCAE przed rozpoczęciem badania.

Toksyczny wpływ na układ pokarmowy

Nudności na ogół zgłaszano na bardzo wczesnym etapie leczenia, przy czym u większości pacjentów ich pierwsze wystąpienie miało miejsce w pierwszym miesiącu leczenia produktem Lynparza®.

Wymioty zgłaszano wcześniej, a u większości pacjentów pierwsze ich wystąpienie miało miejsce w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia produktem Lynparza®. Zarówno nudności, jak i wymioty u większości pacjentów 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.

W leczeniu podtrzymującym po zastosowaniu terapii pierwszego rzutu w raku jajnika pacjenci doświadczali nudności (77% w grupie otrzymującej olaparyb, 38% w grupie placebo), wymiotów (40% w grupie otrzymującej olaparyb, 15% w grupie placebo), biegunki (34% w grupie otrzymującej olaparyb, 25% w grupie placebo) i niestrawności (17% w grupie otrzymującej olaparyb, 12% w grupie placebo). Nudności były przyczyną przerwania leczenia u 2,3% pacjentów leczonych olaparybem (stopnia 2. według CTCAE) i 0,8% pacjentów otrzymujących placebo (stopnia 1. według CTCAE); odpowiednio 0,8% i 0,4% pacjentów leczonych olaparybem zakończyło leczenie z powodu wymiotów i niestrawności niskiego stopnia (stopnia 2. według CTCAE). Żaden z pacjentów leczonych olaparybem lub otrzymujących placebo nie zakończył leczenia z powodu biegunki. Żaden z pacjentów otrzymujących placebo nie zakończył leczenia z powodu wymiotów lub niestrawności. Nudności były przyczyną przerwania podawania leku lub zmniejszenia dawki odpowiednio u 14% i 4% pacjentów leczonych olaparybem. Wymioty były przyczyną przerwania leczenia u 10% pacjentów leczonych olaparybem; u żadnego pacjenta leczonego olaparybem wymioty nie były powodem zmniejszenia dawki.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzano żadnych badań u pacjentów pediatrycznych.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Inne szczególne populacje pacjentów

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku 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 pacjentów leczonych produktem Lynparza® zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznań i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1. lub 2. według CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjenci nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Lynparza® do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilii powinny odpowiadać \leq stopniowi 1. według CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej toksyczności hematologicznej lub zależności od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza® należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza®, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi.

Zespół mielodysplastyczny/ Ostra białaczka szpikowa

Całkowita częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii w ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji przeżycia, wyniosła $<1,5\%$, a większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania terapii olaparybem u pacjentów, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od <6 miesięcy do >2 lat. U wszystkich pacjentów obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; pacjenci otrzymywali uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny. Wielu pacjentów otrzymywało także inne terapie uszkodzające DNA i radioterapię. W

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



większości zgłoszenia te dotyczyły nosicieli mutacji germlinalnej genu podatności na raka piersi 1 lub 2 (*gBRCA1/2*). Częstość występowania przypadków MDS/AML była podobna u pacjentów z *gBRCA1m* i *gBRCA2m* (odpowiednio 1,6% i 1,0%). 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 pacjenta odpowiedniego leczenia.

Zapalenie płuc

Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u <1,0% pacjentów leczonych produktem Lynparza® w badaniach klinicznych. Zgłoszenia zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca uprzednio u pacjenta podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjenta nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, produkt Lynparza® należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza® i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód

Uwzględniając mechanizm działania produktu Lynparza® (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenia zarodka/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 400 mg dwa razy na dobę.

Ciąża/antykoncepcja u kobiet

Produktu Lynparza® nie należy stosować podczas ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie skuteczne metody antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza®, podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza®. Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji. Mężczyźni i ich partnerki w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza®.

Interakcje

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



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 pacjent już przyjmujący 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.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce 100 mg lub 150 mg, co oznacza, że jest on zasadniczo „wolny od sodu”.

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 i rozważyć regularne ich wykonywanie podczas leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie skuteczne metody zapobiegania ciąży przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza®, przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza, chyba że wybraną metodą antykoncepcji jest wstrzemięźliwość od kontaktów seksualnych. Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji.

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 podczas leczenia. U kobiet z nowotworem hormonozależnym należy rozważyć zastosowanie dwóch niehormonalnych metod antykoncepcji.

Antykoncepcja u mężczyzn

Nie wiadomo, czy olaparyb lub jego metabolity przenikają do nasienia. Pacjenci muszą używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych z kobietą w ciąży lub kobietą w wieku rozrodczym podczas leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza®. Partnerki pacjentów muszą również stosować wysoce skuteczną antykoncepcję, jeśli są zdolne do zajścia w ciążę. Mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia oraz przez 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu Lynparza®.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



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 [18].

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Lynparza® ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów przyjmujących produkt Lynparza® może wystąpić uczucie zmęczenia, osłabienie lub zawroty głowy. Pacjenci, u których wystąpią takie objawy powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn [18].

Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) [19]

Na stronach internetowych agencji EMA odnaleziono streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb), zaktualizowane w listopadzie 2020 roku.

W dokumencie podsumowano ryzyko związane ze stosowaniem preparatu Lynparza® dostępnego w postaci tabletek (100 i 150 mg) oraz kapsułek (50 mg): w dalszym leczeniu raka trzustki z przerzutami u pacjentów z mutacjami genu *BRCA1* lub *BRCA2*; w dalszym leczeniu raka jajnika, po wstępnym leczeniu raka jajnika, raka jajowodu i raka otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania i mutacjami w genach *BRCA*; w leczeniu raka piersi, który jest HER2-ujemny i który rozprzestrzenił się

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



poza pierwotne miejsce występowania u pacjentek z mutacjami genu *BRCA1* lub *BRCA2* oraz w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego z mutacjami genu *BRCA1* lub *BRCA2*.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Lynparza® tj. mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów to: zmęczenie, nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, kaszel, ból głowy, zaburzenia smaku, zmniejszenie apetytu, zawroty głowy, trudności w oddychaniu, niedokrwistość, leukopenia, neutropenia i małopłytkowość.

Najczęstsze poważne działania niepożądane tj. mogące wystąpić częściej niż u 2 na 100 pacjentów to niska liczba krwinek, zmęczenie, osłabienie oraz wymioty.

W czasie terapii lekiem Lynparza® ani przez miesiąc od jej zakończenia nie wolno karmić piersią.

Działania niepożądane obserwowane w przypadku stosowania olaparybu mają głównie nasilenie łagodne lub umiarkowane i są zazwyczaj możliwe do opanowania. Agencja EMA uznała zatem, że korzyści płynące ze stosowania leku Lynparza® przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej.

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 [19].

Pełny wykaz działań niepożądanych, jak również zaleceń i środków ostrożności związanych ze stosowaniem leku Lynparza® znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego i w Ulotce dla pacjenta zawarto przeznaczone dla personelu medycznego i pacjentów.

Ulotka informacyjna dla pacjentów dotycząca produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) agencji Food and Drug Administration (FDA) [20]

W ulotce informacyjnej dotyczącej produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki) zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA, zaktualizowanej w maju 2020 roku, podsumowano profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego we wskazaniach zarejestrowanych w USA (w leczeniu przerzutowego gruczolakoraka trzustki z dziedzicznymi mutacjami w genach *BRCA*; w monoterapii lub skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu nabłonkowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej u chorych z mutacją w genach *BRCA*; w leczeniu przerzutowego, *BRCA*-dodatniego i HER2-ujemnego raka piersi, a także w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, z mutacjami w szlaku naprawy uszkodzeń DNA na drodze rekombinacji homologicznej).

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych (występujących u $\geq 10\%$ chorych) w badaniach klinicznych w wyniku stosowania olaparybu:

- w monoterapii, należały: nudności (60%), zmęczenie, w tym astenia (55%), anemia (37%),

wymioty (34%), biegunka (25%), zmniejszenie apetytu (23%), ból głowy (16%), neutropenia (15%), zaburzenia smaku (15%), kaszel (15%), duszność (14%), zawroty głowy (12%), niestrawność (12%), leukopenia (11%), trombocytopenia (11%) oraz ból w nadbrzuszu (10%);

- w skojarzeniu z bewacyzumabem: nudności, zmęczenie (w tym astenia), anemia, limfopenia, wymioty, biegunka, neutropenia, leukopenia, infekcje dróg moczowych oraz ból głowy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w publikacji dotyczą:

- zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej, których wystąpienie raportowano u <1,5% pacjentów (28/2351) otrzymujących olaparyb w monoterapii, a większość przypadków zakończyła się zgonem. W tej grupie, 25 pacjentów miało potwierdzoną mutację *BRCA*, 2 chorych miało dziki typ genu *BRCA*, a status mutacji u 1 chorego 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 (≤ 1 . stopnia) powodowana poprzednią chemioterapią, a w trakcie leczenia należy wyjściowo, a następnie co miesiąc monitorować parametry hematologiczne. W przypadku przedłużającej się toksyczności hematologicznej należy przerwać terapię olaparybem i monitorować parametry hematologiczne co tydzień do momentu normalizacji. W przypadku gdy oceniane parametry nie poprawią się do wartości odpowiadającej 1. stopniu nasilenia po 4 tygodniach, należy skierować pacjenta do hematologa na dalsze badania, w tym analizę szpiku kostnego (badanie cytogenetyczne). W przypadku rozpoznania zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej należy zakończyć terapię olaparybem;
- zapalenia płuc (w tym przypadki zakończone zgonem), które raportowano u <1% pacjentów otrzymujących olaparyb w monoterapii (20/ 2351). 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 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 przyjęcia ostatniej dawki leku,

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



- a pacjentom będącym partnerami kobiet w wieku reprodukcyjnym lub w ciąży zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcji w czasie terapii oraz przez 3 miesiące od zakończenia leczenia;
- żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych, w tym zatorowości płucnej, co obserwowano u 7% pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty poddanych leczeniu olaparybem wraz z terapią antyandrogenową (w porównaniu z 3,1% pacjentów otrzymujących enzalutamid lub abirateron z terapią antyandrogenową w grupie kontrolnej). Częstość występowania zatorowości płucnej wynosiła 6% w grupie badanej oraz 0,8% w grupie kontrolnej. W trakcie terapii olaparybem należy monitorować pacjentów pod kątem objawów zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej oraz podejmować odpowiednie leczenie, które może polegać m.in. długotrwałym podawaniu leków przeciwzakrzepowych [20].

Dane przedstawione we fragmencie o ostrzeżeniach i środkach ostrożności, odzwierciedlają ekspozycję na produkt Lynparza® w ramach badań klinicznych, stosowany w monoterapii u 2 351 pacjentów, z których 1 585 chorych otrzymywało olaparyb w postaci tabletek w dawce 300 mg/2x dobę, a 766 pacjentów otrzymywało postać kapsułek w dawce 400 mg/2x dobę. W ww. badaniach, z których dane uwzględniono w łącznej analizie bezpieczeństwa, 55% pacjentów stosowało olaparyb przez okres co najmniej 6 miesięcy, a 31% - przez rok lub dłużej.

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 [20].

Dane z Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [21]

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 16 lutego 2021 roku zgłoszono bezpośrednio 9 raportów o działaniach/ zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania olaparybu, w tym 7 dotyczące poważanych (ang. *serious*) działań/ zdarzeń niepożądanych.

Zestawienie zgłoszonych działań/ zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem olaparybu, zgłoszone bezpośrednio do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 16 lutego 2021 roku [21].

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego: anemia normocytoza, gorączka neutropeniczna, pancytopenia	3
Zaburzenia układu pokarmowego: nudności/ zapalenie trzustki	2
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania: złe samopoczucie/ zmęczenie	2

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Badania laboratoryjne: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, wzrost stężenia leku we krwi	2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej: zapalenie wielostawowe	1
Nowotwory: zespół mielodysplastyczny (2), ostra białaczka szpikowa	3
Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy	1

Z kolei, do bazy VigiBase® prowadzonej przez *World Health Organization* (WHO) do listopada 2020 roku zgłoszono 5 731 raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania olaparybu).

Tabela 46. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem olaparybu zgłoszone do WHO za pośrednictwem bazy VigiBase® (stan na listopad 2020) [21].

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Krwi i układu limfatycznego	1 542
Kardiologiczne	97
Wady wrodzone i zaburzenia genetyczne	17
Ucha i błędnika	34
Układu endokrynnego	12
Okulistyczne	68
Żołądkowo-jelitowe	1 595
Stany ogólne i reakcje w miejscu podania	2 062
Wątroby i dróg żółciowych	75
Układu immunologicznego	64
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	341
Zranienia i zatrucia	812
Związane z przeprowadzeniem badań u pacjenta	917
Metabolizmu i odżywiania	305
Mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej	343
Nowotwory	763
Układu nerwowego	550
Związane z produktem	9
Psychiatryczne	164
Nerek i dróg moczowych	180
Układu rozrodczego i piersi	31
Układu oddechowego i klatki piersiowej	407
Skóry i tkanki podskórnej	385
Okoliczności socjalne	12
Związane z procedurami chirurgicznymi i medycznymi	46
Naczyniowe	220

Najczęściej zgłaszanymi (>1000 raportów) działaniami/zdarzeniami niepożądanymi w czasie stosowania olaparybu były: stany ogólne i zaburzenia w miejscu podania, zdarzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia krwi i układu limfatycznego.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



13.6. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 47. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie POLO [1]-[14].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja centralna, blokowa bez stratyfikacji.
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: ocena pierwszorzędownego punktu końcowego przez niezależny centralny panel ekspertów, a także lokalnie przez badaczy.
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.

13.7. OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Ze względu na brak wystarczających informacji w dostępnym abstrakcie konferencyjnym, ocena stopnia wiarygodności retrospektywnego badania obserwacyjnego [16] nie była możliwa.

13.8. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH WEDŁUG NICE

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Ze względu na brak wystarczających informacji w dostępnym abstrakcie konferencyjnym, ocena stopnia wiarygodności koszykowego badania klinicznego II fazy [15] nie była możliwa.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



13.9. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 48. Ocena metodologii przeglądu systematycznego z meta-analiza sieciową w skali AMSTAR 2*.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Mohyuddin i wsp. 2020 [62]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	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? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK Częściowo TAK NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK Częściowo TAK NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	TAK
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE
	Dla badań RCT:	NIE

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Mohyuddin i wsp. 2020 [62]
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	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]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	NIE
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

13.10. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 49. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka 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.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekkane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [redacted] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/ kwestionariusza														
	[Źródło: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf].														
Kwestionariusz European Organization for Research of Life Questionnaire Quality of Life - Core 30 Items; EORTC QLQ-C30	<p>Skala EORTC służy do określenia jakości życia osób z nowotworem i składa się z 2 części:</p> <ul style="list-style-type: none"> podstawowej – QLQ-C30, która jest wspólna dla wszystkich nowotworów, dotychczasowej – charakterystycznej dla danego typu nowotworu. <p>Jest to międzynarodowe wystandaryzowane narzędzie badawcze składające się z 5 funkcjonalnych skal, 3 skali objawowych i skali do oceny ogólnej jakości życia QoL oraz 6 pojedynczych punktów.</p> <p>Kwestionariusz zawiera pięć skal oceniających stan funkcjonalny, odnoszących się do: funkcjonowania fizycznego (PF;1-5), pełnienia ról społecznych (RF;6,7), funkcjonowania emocjonalnego (EF;21-24), pamięci i koncentracji (CF;20,25), funkcjonowania społecznego (SF;26,27), trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie (FA;10,12,18), nudności i wymioty (NV;14,15) oraz ból (PA;9,19), a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (QL;29,30). Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak m.in: utrata apetytu, duszności oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby.</p> <p>Źródło: Fitzsimmons D, Johnson CD, George S, i wsp. Development of a disease specific quality of life (QoL) questionnaire module to supplement the EORTC core cancer QoL questionnaire, the QLQ-C30 in patients with pancreatic cancer. <i>Eur J Cancer</i>. 1999;35(6):939-41].</p>														
EORTC PAN-29	<p>Rozszerzenie kwestionariusza EORTC dotyczące oceny jakości życia pacjentów z chorobami trzustki. Zawiera 26 pytań dotyczących objawów, stanu funkcjonalnego i psychospołecznego.</p> <p>Skale objawów: Ból (pytania 31, 33-35), Dieta (pytania 36, 37), Żółtaczką (pytania 44, 45), Wypróżnienia (pytania 46, 47), Ocena postrzegania własnego ciała (pytania 48, 49), Życie seksualne (pytania 55, 56), Wzdęcia (pytanie 32), Zmiana smaku (pytanie 38), Niestrawność (pytanie 39), Wzdęcia z wiatrami (pytanie 40), Niska masa ciała (pytanie 41), Osłabienie siły (pytanie 42), Suchość jamy ustnej (pytanie 43), Uciążliwość leczenia (pytanie 50), Obawa o zdrowie (pytanie 51), Planowanie przyszłości (pytanie 52)</p> <p>Skale funkcjonowania: Ocena opieki medycznej (pytania 53, 54).</p> <p>Źródło: Fitzsimmons D, Johnson CD, George S, i wsp. Development of a disease specific quality of life (QoL) questionnaire module to supplement the EORTC core cancer QoL questionnaire, the QLQ-C30 in patients with pancreatic cancer. <i>Eur J Cancer</i>. 1999;35(6):939-41].</p>														
Skala sprawności wg Zubroda/WHO/ECOG	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Zgon.</td> </tr> </tbody> </table> <p>WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>), ECOG – ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>.</p> <p>[Źródło: http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/].</p>	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.
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.														
Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST v. 1.1.	<p>Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Rodzaj odpowiedzi na leczenie</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</td> <td>Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź częściowa (CR; ang. <i>partial response</i>)</td> <td>Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym</td> </tr> <tr> <td>Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)</td> <td>Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD</td> </tr> <tr> <td>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</td> <td>Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kategorie odpowiedzi na leczenie zmian niemierzalnych na podstawie kryteriów RECIST 1.1.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Rodzaj odpowiedzi na leczenie</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</td> <td>ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych*</td> </tr> </tbody> </table>	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	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*
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														
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*														

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDACTED] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza		
	Nie-CR i nie-PD	obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych ^a	
	Progresja choroby (PD; ang. progressive disease)	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
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	Każdą odpowiedź	Tak lub nie	PD
Każdą odpowiedź	PD	Tak lub nie	PD
Każdą odpowiedź	Każdą 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: Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. Journal of Oncology 2014; 64(4): 331–335.]			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



13.11. TABELE POMOCNICZE

Tabela 50. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przeгляд 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	Przeгляд 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 51. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [52].

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 (ujawnienie 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 dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. 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 52. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [58].

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

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Tabela 53. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>) ^{^^} 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 zakłócających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej
		Brak opisu
	Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak
		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 54. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [56].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></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><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></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><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p>	TAK Częściowo TAK NIE

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	<ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></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><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></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><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></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><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></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><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></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 ekstrakowało 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? [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
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><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></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. <p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p>	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p>	TAK Częściowo TAK

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	<ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</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. 	<p>NIE</p> <p>Uwzględniono jedynie badania RCT</p>
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p>TAK, jeśli:</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> 	<p>TAK</p> <p>NIE</p>
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p>Dla badań RCT:</p> <p>Tak, jeśli:</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. 	<p>TAK</p> <p>NIE</p> <p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
	<p>Dla badań nie-RCT:</p> <p>Tak, jeśli:</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. 	<p>TAK</p> <p>NIE</p> <p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<p>Tak, jeśli:</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 odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki. 	<p>TAK</p> <p>NIE</p> <p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p>Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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</p> <p>NIE</p>
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	<p>Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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</p> <p>NIE</p>
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>Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu. 	<p>TAK</p> <p>NIE</p> <p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<p>Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów. 	<p>TAK</p> <p>NIE</p>
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p>WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewnić dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p>	<p>WYSOKA</p> <p>UMIARKOWANA</p> <p>NISKA</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	<p>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</p> <p>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</p> <p>** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 55. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: [REDAKTOWANE]

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:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
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 dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



13.12. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ 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 dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
Tytuł Analizy klinicznej:	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 31.12.2020 <u>Analiza kliniczna:</u> 23.02.2021

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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	Prezentowanie 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 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.

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: luty 2021).</p> <p><u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 22.02.2021).</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. 2.8. oraz 4.
2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 13.1.
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	Nie dotyczy; nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych dotyczących zastosowania wnioskowanej interwencji w analizowanej populacji chorych.
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. 8 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 2. • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3.; rozdz. 8 (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.; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 4. (porównanie z brakiem aktywnego leczenia podtrzymującego/ placebo).
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. 13.1.3.
4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 13.1.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



<p>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 13.1.3.; 13.2.</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.; rozdz. 13.4. • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.; rozdz. 13.4. • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5.; rozdz. 13.4. • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5.; rozdz. 13.4. • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5.; rozdz. 13.4. • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5.; rozdz. 13.4. • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 13.4. • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 6.1.; rozdz. 13.4.
<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.</p>
<p>4.7. informacje 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 ds. 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. 13.5.</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. 11.</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., 10.1. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: nie dotyczy.</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



13.13. 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 monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.
----------------------------------	---

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. 13.1.
<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. 13.1.; protokół w Aneksie (13.10. 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 EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 13.1.
<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. 13.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 13.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 13.1.2.
<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; • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi; 	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 13.1.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekanie) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



<ul style="list-style-type: none"> • 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. 13.1.1 i rozdz. 13.1.2.
<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. 13.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 13.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania; • użyte operatory logiki Boole'a; • użyte filtry; • przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania; • liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania. 	Tak, rozdz. 13.1.
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. 13.1.3.
<i>Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.6., 6.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 13.1.
<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. 13.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 13.1.; 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. 13.1.; rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzystości podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 13.1.; 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. 13.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 13.9.; rozdz. 13.10.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobierstwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobierstwo 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 stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 8 (Dyskusja).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



<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. 13.6.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	rozd. 13.7.; ostatecznie nie oceniono badań ze względu na brak pełnotekstowych publikacji.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	rozd. 13.8.; ostatecznie nie oceniono badania ze względu na brak pełnotekstowej publikacji.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Nie dotyczy; nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia
<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>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej ?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 6.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 8 (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>	Nie dotyczy.
<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. 13.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i>	Tak, rozdz. 13.4.
<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. 13.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 8 (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. 13.10 (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.
<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; (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.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



<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.
<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.
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 dotyczy.
<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> <i>Zastosowano:</i> <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera; • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison); • metodę Bayesa; • metaanalizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network metaanalysis); • 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. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	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.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, ██████████ gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



<i>niewuwzględnienia 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, rozdz. 7.1.
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5.2, rozdz. 7.1., rozdz. 13.5.
<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. 13.5.
<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. 13.5.
<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 do stosowania olaparybu.
<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.
<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. 9.
<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. 9.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 9.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekanie) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym, [REDAKTOWANE] gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji BRCA1/2, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu związkami platyny w ramach I linii chemioterapii. Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.



<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. 9.
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 8.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 8.
<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. 8.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 8
<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., 13.5
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 10.
<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. 10.