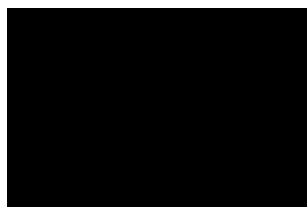




**LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE)  
W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z HER2-UJEMNYM  
RAKIEM PIERSI, U KTÓRYCH WYSTĘPUJĄ MUTACJE *BRCA1/2***

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



Kraków, grudzień 2022

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

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

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ .....	5
STRESZCZENIE .....	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	22
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	22
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	22
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	23
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH .....	24
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO .....	25
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA.....	28
2.6. SELEKCJA INFORMACJI .....	28
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH).....	29
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ .....	32
2.9. SYNTEZA DANYCH .....	33
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO .....	37
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	53
4.1. WSTĘP .....	53
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH.....	54
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W ANALIZOWANYCH WSKAZANIACH.....	57
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PACJENTÓW Z WCZESNYM RAKIEM PIERSI - BADANIE O AKRONIMIE OLYMPIA .....	57
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM PIERSI – BADANIE O AKRONIMIE OLYMPIAD .....	87
5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU W POŚREDNIM PORÓWNIANIU Z TALAZOPARYBEM W LECZENIU PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM PIERSI.....	121
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	136
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU .....	142
7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU .....	143
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE .....	145
8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH (PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH) .....	145
9. DYSKUSJA.....	147
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ .....	164
11. WNIOSKI KOŃCOWE .....	167
12. BIBLIOGRAFIA .....	170
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW.....	182
14. ANEKS .....	189
14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH .....	189
14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	198
14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	199
14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH .....	200
14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA OLAPARYBU.....	224
14.6. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU.....	228

14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH .....	242
14.8. BADANIA W TOKU .....	246
14.9. WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI PORÓWNAŃ POŚREDNICH .....	269
14.10. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT).....	283
14.11. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE .....	285
14.12. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2 .....	286
14.13. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY .....	288
14.14. TABELY POMOCNICZE .....	290
14.15. 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 .....	296
14.16. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU .....	299

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>AML</b>	ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i> ; Ostra białaczka szpikowa
<b>ALP</b>	Fosfataza alkaliczna
<b>ACN</b>	ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> ; Bezwzględna liczba neutrofilii
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>ASCO</b>	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>BRCA</b>	ang. <i>Breast cancer susceptibility gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
<b>CDSR</b>	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
<b>CENTRAL</b>	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>CR</b>	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
<b>CRD</b>	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
<b>CT</b>	ang. <i>Computed tomography</i> ; Tomografia komputerowa
<b>CTCAE</b>	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych opracowane przez <i>National Cancer Institute</i>
<b>DCO</b>	ang. <i>Data cutoff</i> ; Graniczny dzień zbierania danych
<b>DDFS</b>	ang. <i>Distant Disease-free Survival</i> ; Przeżycie wolne od choroby odległej
<b>DDR</b>	ang. <i>DNA damage repair</i> ; Mechanizm naprawy uszkodzeń DNA
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
<b>ECOG-PS</b>	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status</i> ; Skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową
<b>EKG</b>	Badanie elektrokardiograficzne
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
<b>EMBASE</b>	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>EMTREE</b>	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>EORTC QLQ-C30</b>	Ang. <i>30-item European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> ; Kwestionariusz do oceny jakości życia
<b>EPAR</b>	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
<b>ESMO</b>	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>FACT</b>	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów poddanych leczeniu przeciwnowotworowemu
<b>FACIT</b>	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> ; Skala oceny funkcjonalnej chorób przewlekłych-zmęczenia

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>GGN</b>	Górna granica normy
<b>GHS</b>	ang. <i>Global Health Status</i> ; Globalny stan zdrowia
<b>HIV</b>	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ; Ludzki wirus upośledzenia (iedoboru) odporności
<b>HR</b>	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Ryzyko względne
<b>HRD</b>	ang. <i>Homologous recombination deficiency</i> ; Niedobór rekombinacji homologicznej
<b>HRR</b>	ang. <i>Homologous recombination</i> ; Rekombinacja homologiczna - mechanizm naprawy podwójnych pęknięć helisy DNA
<b>HR-QoL</b>	ang. <i>Health-related quality of life</i> ; Jakość życia warunkowana stanem zdrowia
<b>HSU</b>	ang. <i>Health State Utility</i> ; Ocena użyteczności stanu zdrowia
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
<b>IDFS</b>	ang. <i>Invasive Disease-free Survival</i> ; Przeżycie bez choroby inwazyjnej
<b>INAHTA</b>	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
<b>IQR</b>	ang. <i>Interquartile range</i> ; Przedział międzykwartylowy
<b>MDS</b>	ang. <i>Myelodysplastic syndromes</i> ; Zespoły mielodysplastyczne
<b>MEDLINE</b>	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
<b>MESH</b>	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
<b>MRI</b>	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
<b>MTD</b>	ang. <i>Maximum tolerated dose</i> ; Maksymalna dawka tolerowana
<b>N</b>	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
<b>NCCN</b>	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Krajowa Kompleksowa Sieć Onkologiczna
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
<b>NNH</b>	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
<b>NNT</b>	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
<b>NOS</b>	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
<b>OR</b>	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
<b>OR Peto</b>	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
<b>OS</b>	ang. <i>Overall survival</i> ; Przeżycie całkowite

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>ORR</b>	ang. <i>Objective Response Rate</i> ; Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>P</b>	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
<b>PARP</b>	ang. <i>Poly (ADP-ribose) polymerase</i> ; Polimeraza poli(ADP-rybozy)
<b>PFS</b>	ang. <i>Progression free survival</i> ; Przeżycie bez progresji choroby
<b>PFS2</b>	ang. <i>Second Progression-free Survival</i> ; Czas przeżycia wolny od drugiej progresji choroby
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
<b>PICOS</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
<b>PP</b>	ang. <i>Percentage points</i> ; Punkty procentowe
<b>PR</b>	ang. <i>Partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
<b>PRISMA</b>	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RB</b>	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
<b>RD</b>	ang. <i>Risk difference</i> ; Bezwzględna różnica między ryzykiem w grupie kontrolnej i ryzykiem w grupie eksperymentalnej
<b>RECIST</b>	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych
<b>RR</b>	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
<b>SD</b>	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
<b>SE</b>	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
<b>SOC</b>	ang. <i>System Organ Class</i> ; Klasy układów i narządów
<b>TDT</b>	ang. <i>Time to discontinuation of treatment</i> ; Czas do przerwania leczenia
<b>TTD</b>	ang. <i>Time to deterioration</i> ; Czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia
<b>URPLWmiPB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
<b>WMD</b>	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Wartość średniej różnicy ważonej

**ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU**

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [142]
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	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 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.



## 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 leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny:

- wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową lub
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, w przypadku chorych, którzy wcześniej otrzymali terapię z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii).

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

**(P) populację docelową**, którą stanowią dorośli pacjenci z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny:

- wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, w przypadku chorych, którzy byli uprzednio leczeni chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową lub
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, u chorych którzy wcześniej otrzymali terapię z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii);

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podawanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (100 mg, 150 mg) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z hormonoterapią (terapią endokrynną), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) Lynparza® [63] oraz proponowanym programie lekowym [187];

**(C) komparator** (refundowaną interwencję alternatywną), którym będzie:

- obserwacja (tj. placebo/brak aktywnego leczenia) w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami *BRCA1/2*;
- talazoparyb, w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami *BRCA1/2*;

**(O) wyniki zdrowotne** (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (czas przeżycia wolny od progresji choroby, czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej, czas przeżycia bez choroby odległej, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST 1.1, czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia drugiej progresji choroby, czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, czas przeżycia całkowitego), zmiany jakości życia warunkowanej stanem zdrowia i oceny nasilenia zmęczenia oraz profilu bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: zdarzeń/działań niepożądanych ogółem i poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych, ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń/działań niepożądanych, zdarzeń/działań niepożądanych o nasileniu  $\geq 3$  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.;
- 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 [143], 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 [144] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [142];
- 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), skali NICE (badania jednoramienne) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne);
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2007 oraz programu StatsDirect 3.

#### **BADANIA WŁĄCZONE DO ANALIZY KLINICZNEJ:**

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

- 2 randomizowane badania kliniczne (RCT):
  - o akronimie OlympiA, w którym oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa pomiędzy interwencją wnioskowaną – olaparybem a placebo, jako leczenie uzupełniające u pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, HER2-ujemnym, z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami germinalnymi *BRCA1/2*, którzy zakończyli leczenie miejscowe oraz chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową (wymagane co najmniej 6 cykli chemioterapii) [1]-[9];
  - o akronimie OlympiAD, w którym oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa pomiędzy interwencją wnioskowaną – olaparybem a standardowym leczeniem opartym na lekach cytotoksycznych (chemioterapią jednofarmakową: erybuliną, kapecytabiną lub winorelbina) u pacjentów z HER2-ujemnym, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi oraz mutacjami germinalnymi *BRCA1/2* [10]-[27];
- 1 badanie RCT o akronimie EMBRACA [48]-[62], którego wyniki wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego olaparybu z talazoparybem w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi;
- 5 badań o niższej wiarygodności: badanie o akronimie LUCY [28]-[34] badanie Meisner i wsp. 2018 [39] oraz opisy przypadków Wang i wsp. 2022 [35], Exman i wsp. 2019 [36], Moiseyenko i wsp. 2018 [37] i Silva i wsp. 2022 [38] dotyczące zastosowania olaparybu w populacji pacjentów z rakiem piersi HER2-ujemnym, z mutacjami germinalnymi *BRCA1* lub *BRCA2*;
- 3 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Marsh i wsp. 2019 [40], McGahan i wsp. 2017 [41], Burstein i wsp. 2021 [42];
- 4 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza® [63], streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla produktu Lynparza® [64], ulotkę Amerykańskiej Agencji ds. Leków (FDA) dla produktu Lynparza® [65] oraz dane z *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [66];
- 5 badań nieopublikowanych [43], [44], [45], [46], [47].

#### **WYNIKI:**

##### **Analiza efektywności klinicznej olaparybu (w postaci tabletek powlekanych) w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka – badanie o akronimie OlympiA**

Badanie o akronimie OlympiA było międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy. W badaniu, które prowadzono od czerwca 2014 roku do maja 2019 roku, wzięło udział 1836 pacjentów, zrekrutowanych z 420 ośrodków w 23 krajach. Zakwalifikowani pacjenci mieli patogenny lub prawdopodobnie patogenny wariant germinalnej mutacji *BRCA1/BRCA2* i pierwotnego raka piersi wysokiego ryzyka, HER2-ujemnego, po ostatecznym leczeniu miejscowym i chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej. Pacjenci w grupie badanej stosowali olaparyb (300 mg/2x dobowo) przez rok (12 miesięcy), natomiast w grupie kontrolnej – placebo.

### Skuteczność kliniczna

Wyniki badania o akronimie OlympiA [1]-[9] wskazują, że stosowanie olaparybu w dawce 300 mg/2 razy na dobę w monoterapii, w porównaniu z placebo, w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową, wiązało się z:

- istotnie statystycznie i klinicznie dłuższym 4-letnim przeżyciem wolnym od choroby inwazyjnej (IDFS<sup>1</sup>) (HR=0,63; 95% CI, 0,50 - 0,78; p<0,001). Odsetek pacjentów żyjących i wolnych od choroby inwazyjnej po 4 latach od rozpoczęcia leczenia wynosił 82,7% w grupie olaparybu i 75,4% w grupie placebo (poprawa o 7,3 punkta procentowego 95% CI: 3,0% - 11,5%) [5];
- istotnie statystycznym i klinicznie dłuższym 4-letnim przeżyciem wolnym od choroby odległej (DDFS<sup>2</sup>) (HR=0,61; 95% CI, 0,48 - 0,77; p<0,001). Przeżycie wolne od choroby odległej po 4 latach od rozpoczęcia leczenia wyniosło 86,5% w grupie olaparybu i 79,1% w grupie placebo (różnica o 7,4 punkta procentowego; 95% CI: 3,6% - 11,3%) [5];
- istotnie statystycznie i klinicznie dłuższym 4-letnim przeżyciem całkowitym i mniejszym ryzykiem zgonu (HR=0,68; 98,5% CI, 0,47 - 0,97; p=0,009). Przeżycie całkowite po 4 latach wyniosło 89,8% w grupie olaparybu i 86,4% w grupie placebo (różnica o 3,4 punkta procentowego 95% CI, -0,1% - 6,8%) [5].

**Podsumowanie wyników z zakresu przeżycia podczas stosowania olaparybu względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka (DCO2: 12.07.21 r.; mediana okresu obserwacji: 3,5 roku) [5], [7]\*.**

	Grupa badana, olaparyb	Grupa kontrolna, placebo	Wynik porównania pomiędzy grupami*	Wartość p
<b>Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (IDFS), %</b>	82,7%	75,4%	Poprawa o 7,3 punktu procentowego [95% CI: 3,0 - 11,5]  <b>HR=0,63</b> [95% CI: 0,50 - 0,78]	<b>&lt;0,05</b>
<b>Przeżycie wolne od choroby odległej (DDFS), %</b>	86,5%	79,1%	Poprawa o 7,4 punktu procentowego [95% CI: 3,6 - 11,3]  <b>HR=0,61</b> [95% CI: 0,48 - 0,77]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Przeżycie całkowite (OS), %</b>	89,8%	86,4%	Różnica o 3,4 punktu procentowego [95% CI: -0,1 - 6,8]  <b>HR=0,68</b> [98,5% CI: 0,47 - 0,97]	<b>0,009</b>

\*wartości podane w referencji.

### Wpływ leczenia na jakość życia

W odniesieniu do jakości życia warunkowanej stanem zdrowia (QoL), mierzonej na podstawie zmiany parametru ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHQ) z kwestionariusza EORTC QLQ-C30, wykazano brak istotnej klinicznie różnicy między grupami w ciągu 12 miesięcy leczenia i nieznaczną poprawę w obu grupach między 12. a 24. miesiącem obserwacji, co przy dłuższej ekspozycji pacjentów na olaparyb wskazuje, że obciążenie aktywnym leczeniem nie wpłynęło na pogorszenie jakości życia.

<sup>1</sup> IDFS - przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. *Invasive Disease-free Survival*), definiowane jako czas od randomizacji do daty pierwszego wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: inwazyjnego guza piersi po tej samej stronie, lokoregionalnej choroby inwazyjnej, wznowy odległej, kontralateralnego inwazyjnego raka piersi, drugiego pierwotnego inwazyjnego raka piersi lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;

<sup>2</sup> DDFS - przeżycie wolne od choroby odległej (ang. *Distant Disease-free Survival*), definiowane jako udokumentowany dowód pierwszego odległego nawrotu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

### Profil bezpieczeństwa

Pacjenci ogólnie dobrze tolerowali stosowanie olaparybu a pojawiające się zdarzenia niepożądane (głównie 1. lub 2. stopnia nasilenia) były spójne z dotychczas określonym profilem bezpieczeństwa olaparybu, bez zwiększonego ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu. Jedynym działaniem toksycznym stopnia 3., które wystąpiło u ponad 5,0% pacjentów, była anemia (8,7%), która rzadko prowadziła do transfuzji krwi. Ciężkie zdarzenia niepożądane nie występowały częściej w przypadku olaparybu niż w przypadku placebo. Chociaż inhibitory PARP są lekami oddziałującymi z DNA i mają potencjał do wywoływania mutacji w DNA i złośliwych nowotworów hematologicznych, częstość występowania zespołów mielodysplastycznych lub ostrych białaczek szpikowych nie była zwiększona podczas stosowania olaparybu.

### Ogólny profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka (DCO2: 12.07.21 r.) [2], [7].

	Grupa badana, olaparyb N=911	Grupa kontrolna, placebo N=904	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
	Liczba pacjentów, n (%)*				
<b>Wszelkie zdarzenia niepożądane</b>	836 (91,8%)	758 (83,8%)	<b>RR=1,09</b> [1,06 – 1,13]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=12</b> [9 – 20]
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>	79 (8,7%)	78 (8,6%)	RR=1,01 [0,75 – 1,35]	>0,05	-
<b>Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu#</b>	31 (3,4%)	51 (5,6%)	<b>RR=0,60</b> [0,39 – 0,93]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=45</b> [24 – 300]
<b>MDS lub AML</b>	2 (0,2%)	3 (0,3%)	RR=0,66 [0,13 – 3,30]	>0,05	-
<b>Zapalenie płuc</b>	9 (1,0%)	12 (1,3%)	RR=0,74 [0,32 – 1,71]	>0,05	-
<b>Nowy rak pierwotny</b>	21 (2,3%)	36 (4,0%)	<b>RR=0,58</b> [0,34 – 0,98]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=60</b> [30 – 1349]
<b>Zdarzenie niepożądane ≥3 stopnia</b>	223 (24,5%)	102 (11,3%)	<b>RR=2,17</b> [1,75 – 2,69]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=7</b> [6 – 10]
<b>Zdarzenia niepożądane 4 stopnia#</b>	17 (1,9%)	4 (0,4%)	<b>RR=4,22</b> [1,50 – 11,92]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=70</b> [38 – 205]
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego odstawienia leczenia##</b>	98 (10,8%)	42 (4,6%)	<b>RR=2,32</b> [1,64 – 3,28]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=16</b> [11 – 26]
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki</b>	228 (25,0%)	47 (5,2%)	<b>RR=4,81</b> [3,57 – 6,50]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=5</b> [4 – 5]
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu</b>	1 (0,1%)	2 (0,2%)	RR=0,49 [0,07 – 3,78]	>0,05	-

MDS – zespół mielodysplastyczny; AML – ostra białaczka szpikowa; # uwzględniono zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu, które mogą wystąpić w dowolnym dniu po pierwszej dawce olaparybu lub placebo. Jeden pacjent w grupie olaparybu miał zarówno zapalenie płuc, jak i nieczerniakowego raka skóry i został zaliczony zarówno do kategorii zapalenia płuc, jak i nowych pierwotnych nowotworów; ## w grupie olaparybu siedmiu pacjentów miało zapalenie płuc, a dwóch pacjentów miało popromienne zapalenie płuc. W grupie placebo ośmiu pacjentów miało zapalenie płuc, a trzech pacjentów miało popromienne zapalenie płuc; ^ wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka wiąże się z **istotnie statystycznie większym (p<0,05) ryzykiem wystąpienia:**

- wszelkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,09; 95% CI: 1,06 - 1,13; p<0,05; NNH=12);

- zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia nasilenia (RR=2,17; 95% CI: 1,75 - 2,69;  $p < 0,05$ ; NNH=7);
- zdarzeń niepożądanych 4 stopnia nasilenia (RR=4,22; 95% CI: 1,50 - 11,92;  $p < 0,05$ ; NNH=70);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia leczenia (RR=2,32; 95% CI: 1,64 - 3,28;  $p < 0,05$ ; NNH=16);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki (RR=4,81; 95% CI: 3,57 - 6,50; NNH=5);

oraz **istotnie statystycznie mniejszym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia:**

- zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (RR=0,60; 95% CI: 0,39; 0,93;  $p < 0,05$ ; NNT=45);
- nowego pierwotnego raka (RR=0,58; 95% CI: 0,34; 0,98;  $p < 0,05$ ; NNT=60);

w finalnej analizie bezpieczeństwa.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (w tym: zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej, zapalenia płuc, nowego raka pierwotnego) i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w finalnej analizie bezpieczeństwa.

### **Analiza efektywności klinicznej olaparybu (w postaci tabletek powlekanych) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – badanie o akronimie OlympiAD**

Badanie o akronimie OlympiAD było międzynarodowym, randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy. W badaniu wzięło udział 302 pacjentów, w wieku co najmniej 18 lat, z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi, z germinálną mutacją *BRCA1* lub *BRCA2*, którzy otrzymali do dwóch wcześniejszych chemioterapii z powodu choroby rozsianej. Chorzy z grupie badanej stosowali olaparyb (300 mg/2x dobę), natomiast w grupie kontrolnej – standardową chemioterapię jednolekową (kapecytabinę, winorelbinę lub erybulinę).

#### *Skuteczność kliniczna*

Wyniki badania o akronimie OlympiAD [10]-[27] wskazują, że stosowanie olaparybu w dawce 300 mg/2 razy na dobę w monoterapii, w porównaniu z jednolekową standardową chemioterapią (kapecytabina, erybulina, winorelbina) w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi<sup>3</sup>, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej wiązało się z:

- istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem mediany czasu przeżycia bez progresji lub zgonu (PFS<sup>4</sup>) o 2,8 miesiąca (7,0 vs 4,2 miesiąca) oraz redukcją ryzyka progresji lub zgonu wynoszącą 42,0% (HR=0,58; 95% CI: 0,43 - 0,80;  $p < 0,001$ ) [10];
- istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem mediany czasu przeżycia od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu (PFS2)<sup>5</sup> o 3,9 miesiąca (13,2 vs 9,3 miesiąca) oraz redukcją ryzyka drugiej progresji lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn o 43,0% w ocenie badacza (HR=0,57; 95% CI: 0,40 - 0,83;  $p = 0,003$ ) [10];
- istotnie statystycznie i klinicznie większą szansą osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w obrębie zmian mierzalnych w ocenie niezależnej komisji (57,6% vs 22,2%). Całkowitą odpowiedź zaobserwowano u 9,0% pacjentów leczonych za pomocą olaparybu i u 1,5% pacjentów z grupy standardowej chemioterapii [12];
- wydłużeniem mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie, która trwała do 6,9 miesiąca (zakres: 2,8 – 10,1) w ramieniu olaparybu i 4,5 miesiąca (zakres: 2,7 – 8,5) w ramieniu chemioterapii standardowej [12];
- istotną statystycznie i klinicznie poprawą ogólnego stanu zdrowia/jakości życia we wszystkich punktach czasowych, ocenianego za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, z wynikiem  $3,9 \pm 1,2$  pkt w grupie leczonej olaparybem i  $-3,6 \pm$

<sup>3</sup> Agencja EMA w raporcie EPAR uznała, że wyniki badania OlympiAD można ekstrapolować na populację pacjentów z rakiem zaawansowanym, ponieważ pacjentom w tej grupie zaleca się taki sam schemat leczenia co pacjentom z rakiem przerzutowym a rokowanie obu typów i obciążenie chorobą jest bardzo zbliżone [211].

<sup>4</sup> PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. *Progression-free Survival*), definiowane jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji choroby radiologicznej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

<sup>5</sup> PFS2 – czas od randomizacji do drugiego zdarzenia progresji lub zgonu (ang. *Time to Second Objective Disease Progression*), definiowanego jako obiektywna progresja radiologiczna lub objawowa lub zgon.

2,2 pkt w grupie chemioterapii standardowej, z odpowiednią szacunkową różnicą MD=7,5 punktu (95% CI: 2,48 - 12,44; p=0,0035) [11];

- medianą czasu do klinicznie znaczącego zmniejszenia wyniku QLQ-C30, która nie została osiągnięta w grupie badanej, ale wynosiła 15,3 miesiąca w grupie kontrolnej (HR=0,44; 95% CI: 0,25 - 0,77; p=0,004). Ogólne wyniki uległy pogorszeniu u mniejszej liczby pacjentów w ramieniu olaparybu w porównaniu z chemioterapią standardową po 6 miesiącach leczenia (18,5% vs 38,8%) i 12 miesiącach leczenia (36,0% vs 46,5%) [11].

W zakresie przeżycia całkowitego (dojrzałość danych 64,0%), mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie badanej wyniosła 19,3 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 17,1 miesiąca. Obserwowana różnica między grupami nie była istotna statystycznie (HR=0,90; 95% CI: 0,66 - 1,23; p=0,513), jednakże widoczny był trend na korzyść olaparybu. Odsetek żyjących pacjentów w 6. miesiącu od rozpoczęcia badania wynosił 93,1% oraz 85,8%, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej; w 12. miesiącu: 72,7% vs 69,2%, a w 18. miesiącu od rozpoczęcia leczenia: 54,1% vs 48,0%. Istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego nie odnotowano także ani w subpopulacji chorych z trójjemnym rakiem piersi (mediana przeżycia całkowitego wyniosła 17,4 miesiące w grupie badanej i 14,9 miesiące w grupie kontrolnej) (HR=0,93; 95% CI: 0,62 – 1,43), ani w podgrupie pacjentów z mutacją *BRCA1* (HR= 0,83; 95% CI: 0,57 - 1,25).

**Podsumowanie wyników z zakresu przeżycia podczas stosowania olaparybu względem chemioterapii standardowej, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi (DCO1: 09.12.2016 r./DCO2: 25.09.17 r.) [10], [12].**

	Grupa badana, olaparyb	Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa	HR [95% CI]*	Wartość p*
<b>Przeżycie bez progresji lub zgonu (PFS), mediana [miesiące]</b>	<b>W ocenie komisji centralnej</b>			
	7,0 miesiąca	4,2 miesiąca	<b>HR=0,58;</b> [0,43 – 0,80]	<b>&lt;0,001</b>
	<b>W ocenie badacza</b>			
	7,8 miesiąca	3,8 miesiąca	<b>HR=0,50;</b> [0,36 – 0,68]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Przeżycie od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu (PFS2), mediana [miesiące]</b>	13,2 miesiąca	9,3 miesiąca	<b>HR=0,57;</b> [0,40 - 0,83]	<b>0,003</b>
<b>Przeżycie całkowite, mediana [miesiące]</b>	19,3 miesiąca	17,1 miesiąca	HR=0,90; [0,66 – 1,23]	0,513

\* wartości podane w referencji.

#### *Wpływ leczenia na jakość życia*

Średni ( $\pm$  SD) wynik ogólnego stanu zdrowia/QoL na początku badania wynosił  $63,2 \pm 21,0$  w grupie leczonej olaparybem i  $63,3 \pm 21,2$  w grupie standardowej chemioterapii (kapecytabina:  $62,3 \pm 19,6$ ; erybulina:  $59,1 \pm 22,1$ ; winorelbina:  $67,7 \pm 21,5$ ) [10], [11].

Porównanie między grupami terapeutycznymi wykazało klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w średnim ogólnym stanie zdrowia/wyniku jakości życia dla ramienia olaparybu w porównaniu do chemioterapii standardowej [11]. Skorygowana średnia ( $\pm$  SE) zmiana od wartości wyjściowej we wszystkich punktach czasowych wyniosła  $3,9 \pm 1,2$  w grupie leczonej olaparybem i  $-3,6 \pm 2,2$  w grupie chemioterapii standardowej, z odpowiednią szacunkową różnicą 7,5 punktu (95% CI: 2,48 – 12,44; p=0,0035). Mediana czasu do klinicznie znaczącego zmniejszenia wyniku QLQ-C30 ( $\geq 10$  punktów) nie została osiągnięta w grupie olaparybu i wyniosła 15,3 miesiąca w grupie chemioterapii standardowej (HR=0,44; 95% CI: 0,25 – 0,77;

$p=0,004$ ) [10]. Ogólne wyniki uległy pogorszeniu u mniejszej liczby pacjentów w ramieniu olaparybu w porównaniu z chemioterapią standardową po 6 miesiącach leczenia (18,5% vs 38,8%) i 12. miesiącach leczenia (36,0% vs 46,5%).

Więcej pacjentów w grupie leczonej olaparybem wykazało poprawę w zakresie najlepszych ogólnych wskaźników odpowiedzi dla ogólnego stanu zdrowia/jakości życia w porównaniu z chemioterapią standardową (33,7% w porównaniu z 13,4%), a więcej pacjentów w ramieniu chemioterapii standardowej wykazało pogorszenie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia w porównaniu z olaparybem (20,6% w porównaniu z 11,7%) [11].

#### *Profil bezpieczeństwa*

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 97,6% pacjentów leczonych olaparybem i 95,6% pacjentów stosujących chemioterapię standardową. W grupie leczonej olaparybem większość zdarzeń niepożądanych cechowała się stopniem nasilenia 1. lub 2., rzadko prowadzącymi do trwałego odstawienia leczenia. Częstość zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia była niższa w grupie leczonej olaparybem niż w grupie chemioterapii standardowej (odpowiednio 38,0% i 49,5%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 4. i 5. wyniosła odpowiednio 3,4% i 0% w grupie olaparybu oraz odpowiednio 12,1% i 1,1% w grupie chemioterapii standardowej. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi  $\geq 3$  stopnia była anemia w ramieniu olaparybu i neutropenia w ramieniu chemioterapii standardowej [12].

Częstość zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia występujących w grupie leczonej olaparybem w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią standardową u dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (DCO2: 25.09.2017 r.) [12].

W momencie drugiego odcięcia danych (DCO2: 25.09.2017 r.) nie zgłoszono żadnych nowych sygnałów związanych z profilem bezpieczeństwa olaparybu, w porównaniu do tych zgłoszonych podczas analizy pierwotnej (DCO1: 09.12.2016 r.).

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie olaparybu w porównaniu z chemioterapią standardową w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wiąże się z **istotnie statystycznie większym ( $p<0,05$ ) ryzykiem** wystąpienia zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia, pod postacią:

- anemii (RR=1,52; 95% CI: 1,05 – 2,25; NNH=7);
- nudności (RR=1,65; 95% CI: 1,24 – 2,27; NNH=4);
- wymiotów (RR=2,09; 95% CI: 1,27 – 3,55; NNH=5);
- kaszlu (RR=2,59; 95% CI: 1,18; 5,88; NNH=9)

oraz **istotnie statystycznie mniejszym ( $p<0,05$ ) ryzykiem** wystąpienia:

- neutropenii (RR=0,55; 95% CI: 0,41 – 0,75; NNT=5);
- łysienia (RR=0,26; 95% CI: 0,11 – 0,62; NNT=11);
- erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (RR=0,02; 95% CI: 0,01 – 0,13; NNT=5);

w momencie odcięcia zbierania danych 25.09.2017 r. (DCO2).

**Częstość zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia nasilenia występujących w grupie leczonej olaparybem w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią standardową u dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, z HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozianej (DCO2: 25.09.2017 r.) [12].**

	Grupa badana, Olaparyb N=205	Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa N=91	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
	Liczba pacjentów (%)*				
<b>Dowolne</b>	78 (38,0%)	45 (49,5%)	RR=0,77 [0,59 – 1,02]	>0,05	-
<b>Anemia</b>	33 (16,1%)	4 (4,4%)	RR=3,66 [1,42 – 9,76]	<0,05	<b>NNH=8 [5 – 23]</b>
<b>Neutropenia</b>	19 (9,3%)	24 (26,4%)	RR=0,35 [0,20 – 0,61]	<0,05	<b>NNT=6 [4 – 13]</b>
<b>Obniżenie liczby białych krwinek</b>	7 (3,4%)	9 (9,9%)	RR=0,35 [0,14 – 0,87]	<0,05	<b>NNT=16 [7 – 123]</b>
<b>Nudności</b>	0	1 (1,1%)	PetoOR=0,04 [0,01 – 2,70]	>0,05	-
<b>Wymioty</b>	0	1 (1,1%)	PetoOR=0,04 [0,01 – 2,70]	>0,05	-
<b>Biegunka</b>	1 (0,5%)	0	PetoOR=4,24 [0,06 – 296,33]	>0,05	-
<b>Zmęczenie</b>	7 (3,4%)	1 (1,1%)	RR=3,11 [0,51 – 19,27]	>0,05	-
<b>Ból głowy</b>	2 (1,0%)	2 (2,2%)	RR=0,44 [0,08 – 2,49]	>0,05	-
<b>Zaparcia</b>	1 (0,5%)	0	PetoOR=4,24 [0,06 – 296,33]	>0,05	-
<b>Astenia</b>	2 (1,0%)	0	PetoOR=4,26 [0,21 – 86,26]	>0,05	-
<b>URTI</b>	1 (0,5%)	0	PetoOR=4,24 [0,06 – 296,33]	>0,05	-
<b>Ból pleców</b>	4 (2,0%)	1 (1,1%)	RR=1,78 [0,27 – 11,76]	>0,05	-
<b>Ból stawów</b>	1 (0,5%)	1 (1,1%)	RR=0,44 [0,05 – 4,23]	>0,05	-
<b>Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej</b>	3 (1,5%)	1 (1,1%)	RR=1,33 [0,19 – 9,25]	>0,05	-
<b>Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej</b>	5 (2,4%)	0	PetoOR=4,32 [0,64 – 29,26]	>0,05	-
<b>Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa</b>	0	2 (2,2%)	PetoOR=0,04 [0,002 – 0,78]	<0,05	<b>NNT=46 [14 – 309]</b>

URTI – infekcje górnych dróg oddechowych; ^ wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji; \* wartości podane w referencji..



Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia dowolnych zdarzeń niepożądanych, obniżenia liczby białych krwinek, biegunki, zmniejszonego apetytu, zmęczenia, bólu głowy, gorączki, zaparc, astenii, infekcji górnych dróg oddechowych, bólu pleców, zapalenia jamy ustnej, bólu stawów oraz wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie olaparybu w porównaniu z chemioterapią standardową w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wiąże się z **istotnie statystycznie większym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem** wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, pod postacią:

- o anemii (RR=3,66; 95% CI: 1,42 – 9,76; NNH=8);

oraz **istotnie statystycznie mniejszym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem** wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, pod postacią:

- o neutropenii (RR=3,66; 95% CI: 0,20 – 0,61; NNT=6);
- o obniżenia liczby białych krwinek (RR=0,35; 95% CI: 0,14 – 0,87; NNT=16);
- o erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PetoOR=0,04; 95% CI: 0,002 – 0,78; NNT=46);

w momencie odcięcia zbierania danych 25.09.2017 r. (DCO2).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia nudności, wymiotów, biegunki, zmęczenia, bólu głowy, zaparc, astenii, infekcji górnych dróg oddechowych, bólu pleców, bólu stawów, wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej i wzrostu poziomu aminotransferazy asparaginianowej o  $\geq 3$  stopniu nasilenia, jak i zdarzeń niepożądanych ogółem o  $\geq 3$  stopniu nasilenia, w momencie odcięcia zbierania danych 25.09.2017 r. (DCO2).

**Częstość zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia występujących w grupie leczonej olaparybem w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią standardową u dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (DCO1: 09.12.2016 r.) [10].**

	Grupa badana, olaparyb N=205	Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa N=91	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
	Liczba pacjentów, n (%)^*				
Zmniejszenie dawki z powodu zdarzenia niepożądanego	52 (25,4%)	28 (30,8%)	0,82 [0,57 – 1,22]	>0,05	-
Przerwanie lub opóźnienie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	72 (35,1%)	25 (27,5%)	1,28 [0,89 – 1,89]	>0,05	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	10 (4,9%)	7 (7,7%)	0,63 [0,26 – 1,57]	>0,05	-

^ wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji; \* wartości podane w referencji.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie ryzyka zmniejszenia dawki leku z powodu zdarzenia niepożądanego, przerwania lub opóźnienia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ani przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia w momencie odcięcia zbierania danych 09.12.2016 r. (DCO1).

**Analiza efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania olaparybu w pośrednim porównaniu do talazoparybu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi**

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie olaparybu z talazoparybem w populacji pacjentek z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi. W związku z tym, że zidentyfikowano badanie RCT o akronimie OlympiAD [10]-[27], bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa pomiędzy interwencją wnioskowaną – olaparybem

a chemioterapią jednorodową (kapecytabina, winorelbina lub erybulina) u pacjentów z przerzutowym, HER2-ujemnym rakiem piersi (ER+/PgR+ lub ER-/PgR-), z patogenną lub prawdopodobnie patogenną germinálną mutacją w genach *BRCA1/2* rozważono przeprowadzenie porównania pośredniego z talazoparybem przez wspólny komparator, tj. chemioterapię z wyboru lekarza.

Finalnie oceniono, że z uwagi na podobną metodykę, kryteria włączenia/wykluczenia, charakterystykę wyjściową i oceniane punkty końcowe jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego olaparybu z talazoparybem, z wykorzystaniem badań OlympiAD [10]-[27] i EMBRACA [48]-[62], z zastosowaniem chemioterapii z wyboru lekarza, jako wspólnego komparatora.

Badania OlympiAD [10]-[27] i EMBRACA [48]-[62] były randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, przeprowadzone w populacji pacjentów z przerzutowym (badanie OlympiAD) lub miejscowo zaawansowanym i przerzutowym (badanie EMBRACA) rakiem piersi z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*. Kryteria włączenia do obu badań były bardzo zbliżone:

- w badaniu OlympiAD [10]-[27] uczestniczyli chorzy w wieku  $\geq 18$  lat, z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi z obecnością patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji germinálnych w genach *BRCA1/2*;
- w badaniu EMBRACA [48]-[62] uczestniczyli chorzy w wieku  $\geq 18$  lat, z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, nie kwalifikującym się do terapii z intencją wyleczenia, z obecnością patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji germinálnych w genach *BRCA1/2*.

Okres obserwacji w fazie RCT w badaniu OlympiAD [10]-[27] wynosił 14,5 miesiąca w przypadku grupy pacjentów, u których stosowano olaparyb i 14,1 miesiąca dla standardowej chemioterapii. W badaniu EMBRACA [48]-[62] mediana okresu obserwacji dla pierwszorzędnego punktu końcowego, przeżycia wolnego od progresji, wynosiła 11,2 miesiąca. Dawki stosowanych interwencji (olaparybu, talazoparybu) były zgodne z zalecanymi w Charakterystykach produktów leczniczych Lynparza® [63] i Talzenna® [200].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w pośrednim porównaniu do talazoparybu, w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ )** różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w okresie obserwacji wynoszącym 11,2 – 14,5 miesięcy, w zakresie przeżycia całkowitego w pierwszym i drugim punkcie odcięcia zbierania danych w badaniu OlympiAD, w zakresie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie podczas mediany czasu trwania odpowiedzi wynoszącym 1,7 – 4,5 miesiąca, a także w zakresie pogorszenia jakości życia.

Ponadto, przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w pośrednim porównaniu do talazoparybu, w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem** wystąpienia anemii dowolnego stopnia nasilenia (RR=0,52; 95% CI: 0,30 – 0,90;  $p < 0,05$ ; NNT=5), zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki (RR=0,56; 95% CI: 0,35 - 0,89;  $p < 0,05$ ; NNT=5) i wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia nasilenia ogółem (RR=0,71; 95% CI: 0,52 - 0,97;  $p < 0,05$ ; NNT=5);
- **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym ryzykiem wystąpienia** nudności (RR=1,59; 95% CI: 1,09 – 2,31;  $p < 0,05$ ; NNH=5) i wymiotów dowolnego stopnia nasilenia (RR=1,94; 95% CI: 1,02 – 3,69;  $p < 0,05$ ; NNH=7).

Wykazano także **brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ )** różnic w zakresie ryzyka wystąpienia pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia oraz poszczególnych zdarzeń  $\geq 3$  stopnia nasilenia i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia.

#### **BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI:**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano następujące badania o niższej wiarygodności:

- 1 otwarte badanie fazy IIIb, o akronimie LUCY, w którym oceniano skuteczność monoterapii olaparybem u pacjentów z mutacjami w genach *BRCA*, HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymywali taksan i/lub antracyklinę w leczeniu (neo)adjuwantowym/przerzutowym i nie więcej niż dwie linie wcześniejszej chemioterapii, w warunkach

odzwierciedlających praktykę kliniczną [28]-[34];

- 1 badanie retrospektywne: Meisner i wsp. 2018 [39];
- 4 opisy przypadków: Wang i wsp. 2022 [35], Exman i wsp. 2019 [36], Moiseyenko i wsp. 2018 [37], Silva i wsp. 2022 [38].

Po przeanalizowaniu badań o niższej wiarygodności wykazano, że:

- czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) w ocenie badacza wyniósł 8,11 miesiąca (95% CI: 6,93 – 8,67) w badaniu o akronimie LUCY [28]-[34] a 6-miesięczny czas przeżycia bez progresji choroby w badaniu Meisner i wsp. 2018 wyniósł 69,4% (95% CI: 40% - 86,4%) [39];
- odsetek odpowiedzi klinicznej wyniósł 48,6% [28]-[34];
- 6-miesięczne przeżycie całkowite wyniosło 88,8% (95% CI: 62,1% - 97,1%) [39];
- mediana czasu trwania odpowiedzi klinicznej (DoCR) wynosiła 6,6 miesiąca (zakres międzykwartyłowy: 4,2 – 10,8) [28]-[34];
- mediana czasu do przerwania leczenia lub zgonu (TDT) wyniosła 6,9 miesiąca (95% CI: 6,21 – 7,79) [28]-[34];
- mediana czasu do pierwszego kolejnego leczenia lub zgonu (TFST) wyniosła 9,66 miesiąca (95% CI: 8,67 – 11,14) [28]-[34];
- większość pacjentów miała zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o 1. lub 2. stopniu nasilenia [28]-[34];
- najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia, wynikającymi z leczenia, były: nudności, niedokrwistość, osłabienie, wymioty i zmęczenie [28]-[34];
- działania niepożądane związane z leczeniem  $\geq 3$  stopnia wystąpiły u 64 pacjentów (25,4%), w tym najczęściej występowała niedokrwistość u 33 pacjentów (13,1%) i neutropenia u 11 pacjentów (4,4%) [28]-[34] a w badaniu Meisner i wsp. 2018 nie odnotowano zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia [39].

Analiza przypadków wykazała, że monoterapia olaparybem może przynieść długoterminową korzyść w przypadku pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami do płuc i mózgu z połączoną dużą rearanżacją w linii zarodkowej i somatycznej oraz wysokim wynikiem niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD) [35], [38], może wiązać się z trwającą, całkowitą odpowiedzią u pacjentki z rakiem piersi z mutacją *BRCA2* i nawrotem przerzutów w oponach miękkich mózgu [36] oraz może powodować szybką i wyraźną odpowiedź u pacjenta z rakiem piersi i dużą rearanżacją genu *BRCA2* [37]. Odnotowano stabilny stan chorych po siedmiu cyklach leczenia, bez wystąpienia zdarzeń niepożądanych [38].

#### **DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy: ChPL Lynparza® [63], streszczenie EPAR [64], ulotkę dla produktu Lynparza® opublikowaną przez FDA [65] oraz dane z *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [66].

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 zdarzeń/działań niepożądanych, zazwyczaj możliwych do opanowania za pomocą odpowiednich interwencji wspomagających, modyfikacji dawkowania lub wręcz samoograniczających się z czasem.

#### **PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Marsh i wsp. 2019 [40], McGahan i wsp. 2017 [41] i Burstein i wsp. 2021 [42]. W ww. opracowaniach wskazano, że olaparyb, będący doustnym inhibitorem PARP, jest tolerowany w monoterapii, w dawkach ciągłych do 400 mg. Wykazano że olaparyb ma obiecującą efektywność u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi i mutacjami w genach *BRCA* oraz jest aktywny w monoterapii guzów z wadliwą naprawą rekombinacji homologicznej. Olaparyb z powodzeniem indukował całkowitą odpowiedź na leczenie,

częściową odpowiedź i stabilizację choroby. Odpowiedzi często utrzymywały się nawet u pacjentów, którzy byli wcześniej intensywnie leczeni, co sprawiało, że wyniki te były znaczące nawet przy braku grup porównawczych w większości badań.

#### **WNIOSKI Z ANALIZY KLINICZNEJ:**

Podsumowując, badanie RCT o akronimie OlympiA wykazało, że roczne adjuwantowe leczenie olaparybem, po zakończeniu leczenia miejscowego i neoadjuwantowej lub adjuwantowej chemioterapii może, w porównaniu z placebo, znacząco wydłużyć przeżycie bez choroby inwazyjnej lub odległej i zmniejszyć ryzyko nawrotu u pacjentów z HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, posiadających germinalne mutacje *BRCA1* lub *BRCA2*, patogenne lub prawdopodobnie patogenne. Co istotne, to pierwszy i jedyny lek podawany we wczesnym raku piersi, którego zastosowanie wpłynęło na istotne wydłużenie przeżycia całkowitego w rozpatrywanej subpopulacji pacjentów z rakiem piersi. Wnioskowana interwencja jest jedyną ukierunkowaną molekularnie terapią przeznaczoną dla wąskiej grupy pacjentów z mutacjami *BRCA* i dedykowaną dla chorych w młodym wieku w momencie rozpoznania, mających wysokie ryzyko nawrotu. Schemat farmakoterapii olaparybem, odpowiadający temu, który został zastosowany we wskazaniu OlympiA, uzyskał najwyższą ocenę „A” w wytycznych klinicznych przygotowanych przez ESMO, co świadczy o znacznej wartości klinicznej olaparybu. Określono, że wczesny rak piersi wysokiego ryzyka jest chorobą agresywną a terapia z intencją wyleczenia choroby nowotworowej możliwa jest jedynie do momentu pojawienia się przerzutów odległych, z dobrze tolerowalnym profilem bezpieczeństwa i brakiem istotnego pogorszenia jakości życia pacjentów, dlatego kluczowe jest udostępnienie terapii u pacjentów, u których jest szansa na leczenie radykalne.

W randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie OlympiAD wykazano, że leczenie olaparybem pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub rozsianym i mutacją w linii zarodkowej *BRCA1/2*, zapewnia istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), od drugiej progresji choroby (PFS2) oraz zwiększa szansę uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa, toksyczności i jakości życia zależnej od zdrowia, w porównaniu do jednolekowej chemioterapii standardowej (kapecytabina, erybulina, winorelbina).

Porównanie pośrednie olaparybu z talazoparybem wykazało brak istotnych różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego, w zakresie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz pogorszenia jakości życia. Ponadto, przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w pośrednim porównaniu do talazoparybu, w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia anemii dowolnego stopnia nasilenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki i wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia ogółem oraz z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia nudności i wymiotów dowolnego stopnia nasilenia. Wykazano także brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia oraz poszczególnych zdarzeń  $\geq 3$  stopnia nasilenia i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia.

Istotną kwestią, również w kontekście jakości życia chorych oraz ich rodzin, jest dogodna dla pacjentów postać ocenianej interwencji (tabletki powlekane do stosowania doustnego), dzięki czemu możliwe jest leczenie w warunkach domowych, bez obciążeń wynikających z konieczności przebywania w szpitalu lub innym miejscu prowadzenia terapii; ma to szczególnie znaczenie, ponieważ pacjenci wykazujący mutacje w genach *BRCA* zapadają na raka piersi w młodszy wiek niż pacjenci, którzy nie są nosicielami mutacji a to ma negatywny wpływ na pełnione przez te pacjentki liczne role społeczne i zawodowe oraz na komfort terapii przekładającej się na jakość życia.

**Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, olaparyb stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu ukierunkowanym pacjentów z rakiem piersi HER2-ujemnym, z mutacjami *BRCA1/2*; stosowanie olaparybu w leczeniu zaawansowanego/przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi jest rekomendowane przez takie organizacje jak: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [152]; *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie* (AGO) [188]; *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [161], [162]; ESO-ESMO [160], [189]; *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [164], [165], [170], [171]; *Canadian Cancer Society 2017* [167]; *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [163] i *National Cancer Institute 2019* [166]; natomiast w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi w ramach terapii pooperacyjnej w zidentyfikowanych zaleceniach St. Gallen [185], NCCN i *National Cancer Institute 2019* [166].**

**W związku z powyższymi udokumentowanymi korzyściami klinicznymi, refundacja olaparybu w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie stanowiła odpowiedź na wysoce niezaspokojoną potrzebą medyczną odnośnie wdrożenia skutecznej terapii inhibitorem PARP u chorych z rakiem piersi i mutacją *BRCA*.**

## 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 leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny:

- wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, u chorych uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową;
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi u chorych, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii.

## 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 [143] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku [142].

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 [143] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

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

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

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*;
- *Embase*®;
- *Cochrane Library*;
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD);
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE);
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA);
- *European Medicines Agency* (EMA);
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach dnia 14.11.2022. 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 [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

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

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

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

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

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

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 14.11.2022. 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.

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

Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>(P) populacja pacjentów (ang. population)</b>	<p>Dorośli pacjenci z mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występują HER2-ujemny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wczesny rak piersi, wysokiego ryzyka, u chorych uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową* lub miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, u chorych którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozianej (chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii),</li> </ul> <p><b>zgodnie z szczegółowymi kryteriami opisanymi w proponowanym, zmodyfikowanym programie lekowym [187].</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z rakiem piersi HER2-dodatnim;</li> <li>chorzy z innymi wskazaniami/chorobami niż rak piersi;</li> <li>chorzy z rakiem piersi, a także z innymi wskazaniami (m.in. rakiem jajnika, jajowodu, trzustki, otrzewnej), jeśli wyniki przedstawiano łącznie dla różnych wskazań;</li> <li>chorzy poniżej 18. roku życia;</li> <li>zdrowi ochotnicy.</li> </ul>
<b>(I) interwencja wnioskowana (ang. intervention)</b>	<p>Podanie olaparybu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®);</li> <li>w monoterapii w raku miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym a w raku wczesnym w monoterapii lub skojarzeniu z terapią endokrynną;</li> <li>w dawce zgodnej z określoną w Charakterystyce produktu leczniczego Lynparza® tabletki powlekane.</li> </ul>	<p>Podanie olaparybu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w postaci kapsułek.</li> </ul>
<b>(C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. comparison)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami <i>BRCA1/2</i>: obserwacja (tj. placebo/brak zastosowania aktywnej terapii);</li> <li>w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami <i>BRCA1/2</i>: talazoparyb.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>komparatory inne niż wybrane w analizowanych subpopulacjach.</li> </ul>
<b>(O) punkty końcowe – wyniki (ang. outcomes)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej i jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczące parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych;</li> <li>dotyczące trzeciorzędowych, klinicznie nieistotnych punktów końcowych, nieuwzględnionych w Analizie Problemu Decyzyjnego.</li> </ul>
<b>(S) rodzaj badań klinicznych (ang. study)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania dla oceny efektywności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania eksperymentalne: randomizowane z grupą kontrolną, badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne;</li> </ul> </li> <li>badania dla oceny efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania obserwacyjne i opisowe: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a także opisy/serie przypadków;</li> </ul> </li> <li>badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów;</li> <li>badania kliniczne;</li> <li>badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania: <ul style="list-style-type: none"> <li>oceniające właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne;</li> <li>przeprowadzone z zastosowaniem modeli zwierzęcych;</li> <li>oceniające efektywność kosztową;</li> <li>przeprowadzone na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach <i>in vitro</i>.</li> </ul> </li> </ul>

\* wyszukiwanie było maksymalnie czułe, ale ostatecznie do analizy włączono badania, w których chorzy dostawali antracykliny, taksany i/lub platyny.

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

Schemat PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>(P) populacja pacjentów (ang. population)</b>	<p>Dorośli pacjenci z mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występują HER2-ujemny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wczesny rak piersi, wysokiego ryzyka, u chorych uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową* lub</li> <li>miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, u chorych którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozianej (chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z rakiem piersi HER2-dodatnim;</li> <li>chorzy z innymi wskazaniami/chorobami niż rak piersi;</li> <li>chorzy z rakiem piersi, a także w z innymi wskazaniami (m.in. rakiem jajnika, jajowodu, trzustki, otrzewnej), jeśli wyniki przedstawiano łącznie dla różnych wskazań;</li> <li>chorzy poniżej 18. roku życia;</li> <li>zdrowi ochotnicy.</li> </ul>
<b>(I) interwencja wnioskowana (ang. intervention)</b>	<p>Podanie olaparybu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®);</li> <li>w monoterapii w raku miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym a w skojarzeniu z terapią endokrynną w raku wczesnym;</li> <li>w dawce zgodnej z określoną w Charakterystyce produktu leczniczego Lynparza® tabletki powlekane.</li> </ul>	<p>Podanie olaparybu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w postaci kapsułek.</li> </ul>
<b>(C) komparator/ refundowana technologia opcjonalna (ang. comparison)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami <i>BRCA1/2</i>: obserwacja (tj. placebo/brak zastosowania aktywnej terapii);</li> <li>w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami <i>BRCA1/2</i>: talazoparyb.</li> </ul> <p>Dopuszczano włączenie opracowań uwzględniających badania nierandomizowane dla zastosowania w rozpatrywanych wskazaniach.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-</li> </ul>
<b>(O) punkty końcowe – wyniki (ang. outcomes)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zakresu skuteczności klinicznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dotyczące parametrów farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych;</li> <li>dotyczące trzeciorzędowych, klinicznie nieistotnych punktów końcowych</li> </ul>
<b>(S) rodzaj badań klinicznych (ang. study)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opracowania o cechach przeglądu systematycznego (zawierające m.in. sformułowanie pytania badawczego, wyszukiwanie literatury w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej);</li> <li>meta-analizy, raporty HTA i analizy zbiorcze;</li> <li>opracowania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów;</li> <li>opracowania uwzględniające badania kliniczne;</li> <li>opracowania opublikowane w języku angielskim oraz polskim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy, analizy zbiorczej lub raportu HTA);</li> <li>opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu.</li> </ul>

\* wyszukiwanie było maksymalnie czułe, ale ostatecznie do analizy włączono badania, w których chorzy dostawali antracykliny, taksany i/lub platyny.

## 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 lub ujawniających się po długotrwałej terapii.

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 planowano włączyć 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 [REDACTED]. 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 [REDACTED]). 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 98,0%), 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 (BADAŃ KLINICZNYCH I OPRACOWAŃ WTÓRNYCH)**

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 [143].

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria selekcji, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej wyrobów medycznych oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej planowano wziąć pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

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 [143], [144]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest narzędziem dwuczęściowym, uwzględniającym 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;
- 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*) [144].

Ocena wiarygodności badania jednoramiennych (bez grupy kontrolnej), jeśli zostaną zidentyfikowane, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku [143] 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 [145].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną, jeśli zostaną zidentyfikowane, 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 [143]. 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.

Ocena jakości metodologii przeglądów systematycznych, jeśli zostaną zidentyfikowane, przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [143], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR 2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [146] 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.) [146].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego według 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.

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (14.14 - Tabele pomocnicze).

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 [REDACTED] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

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

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania;
  - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach;
  - charakterystykę interwencji;



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

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

## 2.9. SYNTEZA DANYCH

### 2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

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

Dla zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie parametrów względnych:

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

wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*).

O istotności statystycznej wyniku wnioskowano, gdy zarówno parametr względny, jak i bezwzględny dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami osiągnął poziom istotności statystycznej ( $p < 0,05$ ).

W takich przypadkach obliczano parametry NNT/NNH wraz z 95% przedziałem ufności:

- dla pozytywnych punktów końcowych NNT (ang. *Number Needed to Treat*) określał liczbę osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie,

a NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego;

- 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. W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto [147].

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

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *Time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) 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. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

## 2.9.2. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [205]-[209].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [206] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [208]-[210].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C, odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C. Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystywano dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

$$E_{A/C} = E_{A/B} - E_{C/B}$$
$$var(E_{A/C}) = var(E_{A/B}) + var(E_{C/B})$$

, gdzie:

$E_{A/C}$   $E_{A/C}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu interwencji C,

$E_{A/B}$   $E_{A/B}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji A w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$E_{C/B}$   $E_{C/B}$  - to wypadkowy efekt kliniczny zastosowania interwencji C w odniesieniu wspólnego komparatora (B),

$\text{var}(E_{i/j})$   $\text{var}(E_{i/j})$  - to wariancja wypadkowej efekty klinicznego porównywanych interwencji  $i$  oraz  $j$ .  
Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RB/RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ( $E_{i/j}$  z powyższego wzoru).

### 3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (Lynparza® w leczeniu dorosłych pacjentek z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2* 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.

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 mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny:

- wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową;
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi; pacjenci wcześniej otrzymujący terapię z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii;

**zgodnie ze szczegółowymi kryteriami włączenia, przedstawionymi w proponowanym, zmodyfikowanym programie lekowym dla olaparybu [187]**

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Lynparza® obejmują również leczenie podtrzymujące w zaawansowanym, nabłonkowym raku jajnika, raku jajowodu, pierwotnym raku otrzewnej, gruczolakoraku trzustki oraz przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji *BRCA1/2* [63]. Rozpatrywana w niniejszej analizie populacja, oprócz dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiany rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali leczenie neoadjuwantowe lub z powodu choroby rozsianej (chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii) obejmuje także pacjentów z wczesnym rakiem piersi, wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową.

#### Opis problemu zdrowotnego

Rak gruczołu sutkowego potocznie zwany rakiem piersi, to nowotwór złośliwy, który wywodzi się z nabłonka przewodów mlekowych lub zrazików gruczołu sutkowego. Rak piersi rozwija się miejscowo, dając przerzuty do węzłów chłonnych i odległych narządów (płuc, wątroby, kości a nawet mózgu), za pośrednictwem naczyń chłonnych lub krwionośnych [149], [150]. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of*

*Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision*; ICD-10) klasyfikuje nowotwory złośliwe piersi (sutka) pod kodem ICD-10: C.50 [177].

Niektóre z guzów piersi pojawiają się i rozwijają pod wpływem hormonów płciowych, naturalnie występujących w organizmie – estrogenu i progesteronu. Te nowotwory mają na swojej powierzchni dużą liczbę receptorów estrogenowych i progesteronowych (ER i PgR), do których przyłączają się hormony, w celu stymulowania wzrostu guza. Innymi czynnikami molekularnymi, które mają wpływ na pojawienie się guza są receptory HER2. Nowotwory posiadające nadekspresję HER2 określane są mianem nowotworów HER2-dodatnich i wykazują dużo szybszy wzrost i rozprzestrzenianie się poza obszar piersi niż nowotwory określane mianem HER2-ujemnych [151].

Biorąc pod uwagę stopień ekspresji receptorów estrogenowych (ER), progesteronowych (PgR) oraz nadekspresję białka receptorowego HER2/amplifikację genu HER2, raka piersi w szerokim ujęciu można podzielić na:

- raka potrójnie ujemnego, zwanego TNBC lub HER2-/ER-/PgR-, cechującego się brakiem receptorów HER2, estrogenowych i progesteronowych;
- raka HER2+/ER+/PgR+, cechującego się brakiem receptorów HER2, ale ekspresją receptorów estrogenowych i progesteronowych;
- raka HER2- z obecnością receptorów hormonalnych ER+/PgR+ lub bez ich obecności ER-/PgR- [150].

Raka piersi można klasyfikować także ze względu na zaawansowanie choroby:

- **wczesny rak piersi** – określany, gdy guz nie rozprzestrzenił się poza obszar piersi i węzłów chłonnych pachowych (znany jako rak piersi stopnia 0, I lub II). Typ ten najczęściej leczony jest operacyjnie przez chirurgicznie usunięcie guza, dostępna i refundowana jest tylko chemioterapia, brak jakiegokolwiek celowanego leczenia na tym etapie choroby;
- **miejscowo zaawansowany rak piersi** – określany, gdy guz rozprzestrzenił się już do pobliskich tkanek lub węzłów chłonnych (znany jako rak piersi stopnia III). W tym typie terapia rozpoczyna się od leczenia systemowego a w zależności od tego, jak daleko migrował guz, możliwe jest leczenie operacyjne;
- **uogólniony, przerzutowy, rozsiany rak piersi** – określany, gdy guz rozprzestrzenił się do innych części ciała, najczęściej do kości, wątroby i płuc (znany jako rak piersi stopnia IV). Guzy rozwijające się w odległych miejscach po migracji guza pierwotnego nazywane są przerzutami a ten typ nowotworu najczęściej jest nieuleczalny i charakteryzuje się szybką progresją i niekorzystnym rokowaniem;
- **zaawansowany rak piersi** – termin służący do określenia zarówno miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka piersi jak i przerzutowego raka piersi [151];

- **rak piersi wysokiego ryzyka** – termin określający zwiększone ryzyko nawrotu choroby spowodowany obecnością choroby resztkowej lub zajęciem węzłów chłonnych, po miejscowym leczeniu i chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej [1].

Stopień zaawansowania raka piersi, w celu oceny rozmiaru i stopnia rozprzestrzeniania się guza, oceniany jest na podstawie klasyfikacji klinicznej TNM opracowanej przez *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) oraz *International Union Against Cancer* (IUAC). Pierwszy sposób oceny, określany jako anatomiczny, zalecany jest w krajach, w których nie ma możliwości oceny ER, PgR i HER2. W krajach rozwiniętych, gdzie ocena czynników predykcyjnych jest dostępna, zalecane jest stosowanie prognostycznego stopnia zaawansowania klinicznego, związanego z dodatkową oceną stopnia złośliwości, stanu receptorów i ewentualnie profilu molekularnego Oncotype DX.

#### Rak piersi wysokiego ryzyka

W przypadku wczesnego raka piersi (stadium 0, I lub II, bez przerzutów) można wyróżnić podgrupę pacjentów wysokiego ryzyka, z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. W przypadku pacjentów z rakiem potrójnie receptorowo ujemnym (HER2-ujemny, HR-ujemny) wszyscy pacjenci kwalifikowani są do grupy wysokiego ryzyka z uwagi na agresywność i oporność na leczenie tego typu raka, natomiast w populacji z HER2-ujemnym, ale HR-dodatnim rakiem piersi istnieją rozbieżności co do określenia grupy wysokiego ryzyka. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Lynparza [63] nie przedstawiono definicji wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka, natomiast w badaniu o akronimie OlympiA oceniającym skuteczność olaparybu w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi, grupę wysokiego ryzyka definiowano jako:

- u pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię neoadjuwantową: występowanie resztkowego inwazyjnego raka w piersi i/lub w usuniętych węzłach chłonnych (niecałkowita odpowiedź histopatologiczna) w momencie przeprowadzania operacji chirurgicznej u pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi lub rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych; konieczność uzyskania wyniku  $\geq 3$  w skali CPS&EG, ustalonego w oparciu o ocenę stopnia klinicznego zaawansowania choroby przed leczeniem i ocenę histopatologicznego zaawansowania choroby po leczeniu oraz obecność receptorów estrogenowych i stopień złośliwości histologicznej u pacjentów z obecnością receptorów hormonalnych;
- u pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię adjuwantową: występowanie choroby z zajęciem węzłów lub bez zajęcia węzłów, a guz pierwotny musiał mieć  $\geq 2$  cm u pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi lub zajęcie  $\geq 4$  węzłów chłonnych potwierdzone badaniem histopatologicznym u pacjentów HER2-ujemnych, HR-dodatnich.

Grupę wysokiego ryzyka określa się na podstawie wielu czynników prognostycznych i predykcyjnych, do których należy status receptorów hormonalnych, rozmiar guza pierwotnego, stopień zaawansowania nowotworu, obecność inwazji naczyń limfatycznych, wskaźnik znakowania Ki-67, obecność resztkowej

masy nowotworu czy obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych [192]. Garutti i wsp. 2022 podjęli się określenia definicji wczesnego HER2-ujemnego, HR-dodatniego raka piersi wysokiego ryzyka [193]. Przedstawione zostały cechy uznane przez panelistów za wysoce istotne dla nawrotu raka piersi HR+/HER2-ujemnego, usuniętego chirurgicznie, takie jak: stopień histologiczny raka piersi, uwzględniający powstawanie kanalików, pleomorfizm jądrowy i aktywność mitotyczną, zidentyfikowany jako istotny czynnik prognostyczny u pacjentów z rozpoznaniem raka HR+/HER2-ujemnego w kilku randomizowanych badaniach i dużych seriach przypadków [194], [195], [196], zarówno w krótkiej [197] lub długoterminowej obserwacji [198]. Ponadto zaobserwowano, że istnieje związek pomiędzy niektórymi typami histologicznymi raka piersi a rokowaniem. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia z 2019 r. [199] wśród raków piersi HR-dodatnich, inwazyjny rak piersi charakteryzuje się dobrym rokowaniem. Jednak jednym z najważniejszych wskaźników prognostycznych we wczesnym stadium raka piersi jest obecność lub brak zajęcia węzłów chłonnych pachowych. Zakłada się, że u wielu pacjentów we wczesnym stadium choroby już w momencie rozpoznania obecne są mikroprzerzuty odległe, znacznie pogarszające stan pacjenta i możliwość wyleczenia ze względu na narażenie na ryzyko późniejszego rozwoju choroby przerzutowej. Zajęcie węzłów chłonnych wiąże się z gorszym rokowaniem w przypadku pacjentów z rakiem piersi HR+/HER2-ujemnym. Rokowanie dla pacjentów pogarsza się stopniowo wraz ze wzrostem liczby zajętych węzłów [193]. W badaniu BIG 1-98, w którym wzięło udział 7707 pacjentów, zajęcie węzłów chłonnych było istotnie związane z ryzykiem nawrotu choroby w pierwszych latach po rozpoznaniu [197]. Garutti i wsp. 2022 uznali, że do grupy wysokiego ryzyka powinni być zaliczani pacjenci ze stanem węzłów chłonnych N2/N3, czyli z zajętymi  $\geq 4$  węzłami chłonnymi [193]. Z kolei wytyczne ASCO dotyczące optymalnej chemioterapii adjuwantowej i celowanej w leczeniu wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka abemacyklibem w skojarzeniu z terapią hormonalną, na podstawie badania Harbeck i wsp. 2021 [201], [202], określają grupę wysokiego ryzyka jako pacjentów z co najmniej czterema zajętymi węzłami chłonnymi pachowymi lub zajętym od 1 do 3 węzłów chłonnych z obecnością jednej lub więcej z następujących cech: stopień histologiczny o wysokim ryzyku, wielkość guza  $\geq 5$  cm lub wskaźnik Ki-67  $\geq 20,0\%$  [203]. Dodatkowo do grupy ryzyka w praktyce klinicznej kwalifikuje się także pacjenów z obecnością choroby resztkowej po zabiegu chirurgicznym [204].

Rak piersi charakteryzuje się dziedziczną predyspozycją do zachorowania (około 5,0-10,0% nowotworów piersi ma charakter dziedziczny), a zespół najwyższej predyspozycji genetycznej najczęściej wiąże się z występowaniem mutacji w supresorowych genach o wysokiej penetracji *BRCA1* i/lub *BRCA2* [152], [154]. Okazuje się, że nosicielstwo tych mutacji osiąga 3,0-5,0% w całkowitej populacji chorych a ich obecność związana jest z ponad 10-krotnie większym ryzykiem zachorowania na raka piersi [152]. Większość nowotworów rozwijających się u chorych będących nosicielami germinalnej mutacji genu *BRCA1*, zwłaszcza jeżeli do rozpoznania doszło przed ukończeniem 50 lat, wykazuje fenotyp raka potrójnie receptorowo ujemnego lub typu bazalnego (ang. *basal-like*) [10], [12]. Brak



receptorów estrogenowych czy progesteronowych w guzie stwierdza się w 80,0% przypadków raka piersi uwarunkowanego mutacją w *BRCA1*, a brak nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 - w 90,0% [154]. Chorzy będący nosicielami mutacji w genach *BRCA* zapadają na chorobę w młodszym wieku, doświadczają odległych i wielonarządowych przerzutów częściej i szybciej niż chorzy niebędący nosicielami i mają gorsze przeżycie wolne od nawrotów choroby. Rak ten cechuje większe zaawansowanie kliniczne w chwili rozpoznania, niski stopień zróżnicowania histologicznego i agresywny przebieg [154], [155]. Ryzyko rozwoju raka piersi u nosicieli mutacji *BRCA1* zwiększa się z wiekiem. Skumulowane ryzyko zachorowania do 30. roku życia oszacowano na mniej niż 2,0% ale w przedziale do 50 lat wynosi już 30,0%, a do 75. roku życia około 66,0%. U nosicieli mutacji *BRCA2* ryzyko zachorowania na raka piersi mieści się w granicach 31,0–56,0%, a szczyt zachorowań przypada około 52. roku życia, czyli 7–10 lat później niż u nosicieli mutacji *BRCA1* [149], [152], [154].

Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka piersi jest starszy wiek, a następnie: nosicielstwo mutacji niektórych genów, przede wszystkim *BRCA1* i *BRCA2*, rodzinne występowanie raka piersi, pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza, długotrwała antykoncepcja hormonalna, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, nadwaga i otyłość, a także ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego [152].

#### Epidemiologia raka piersi

Szacunkowe dane Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wskazują, że rocznie na całym świecie raka piersi rozpoznaje się u ponad 1,7 mln kobiet, a 685 000 umiera z tego powodu [150]. W 2020 roku zdiagnozowano 2 261 419 nowych przypadków raka piersi [157]. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce (22,9% wszystkich zachorowań) i drugim pod względem śmiertelności, zaraz po raku płuc (15,1% ogółu zgonów). W Polsce liczba zachorowań w 2019 roku wyniosła 19 620 kobiet i 149 mężczyzn a liczba zgonów - 6 951 w przypadku kobiet i 83 w przypadku mężczyzn [152].

#### Rokowanie

Stopień zaawansowania choroby jest istotnym, niezależnym czynnikiem determinującym rokowanie i szanse przeżycia chorych na raka piersi. Rak piersi wykryty i leczony we wczesnych stadiach zaawansowania może być całkowicie uleczalny, natomiast w przypadku chorych z nowotworem zaawansowanym, poza nielicznymi wyjątkami, brak jest możliwości skutecznego wyleczenia i występuje wysoki odsetek zgonów, mimo że u części chorych udaje się przedłużyć przeżycie całkowite i poprawić jakość życia [149].

## Metody leczenia

Metody leczenia raka piersi możemy podzielić w zależności od:

- sposobu oddziaływania na organizm:
  - leczenie miejscowe, mające na celu usunięcie pierwotnego guza bez oddziaływania na cały organizm. W leczeniu miejscowym wyróżnić można chirurgię i radioterapię;
  - leczenie systemowe, mające na celu oddziaływanie ogólne na wszystkie komórki organizmu. Wyróżniamy w tej grupie chemioterapię, hormonoterapię i terapię celowaną;
- momentu, w którym leczenie systemowe jest zastosowane:
  - leczenie przedoperacyjne, zwane neoadjuwantowym;
  - leczenie pooperacyjne, zwane adjuwantowym;
- celu zastosowanej terapii:
  - leczenie radykalne, mające na celu wyleczenie chorego;
  - leczenie paliatywne, mające na celu wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia chorego;
  - leczenie objawowe, mające na celu złagodzenie objawów choroby [151].

U chorych z rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych/progesteronowych stosuje się hormonoterapię, a w przypadku jej nieskuteczności lub dużej dynamiki choroby i nasilonych objawów – chemioterapię. Hormonoterapia wiąże się ze stosowaniem selektywnych modulatorów receptora estrogenowego, które blokują receptory estrogenowe na powierzchni komórek piersi, selektywnych deregulatorów receptora estrogenowego, które redukują liczbę receptorów estrogenowych, analogów gonadoliberyny czy inhibitorów aromatazy. Chemioterapia pozostaje jedyną opcją terapeutyczną u chorych z rakiem piersi potrójnie receptorowo ujemnym, przy czym w stadium rozsiałym preferowana jest monoterapia. Chemioterapię wielolekową należy rozważyć jedynie w przypadku szybkiej progresji, obecności przerzutów zagrażających życiu i w sytuacji konieczności osiągnięcia szybkiej kontroli nad chorobą [150], [152]. Cytostatykami o potwierdzonej najwyższej skuteczności w postaci najwyższych współczynników obiektywnych odpowiedzi są antracykliny i taksany. W leczeniu stosuje się także terapię celowaną, mającą na celu zablokowanie szlaków sygnałowych, podowujących wzrost nowotworu. Do tej grupy terapeutyków należą leki anty-HER2, inhibitory kinaz zależnych od cyklin 4/6, inhibitory mechanicznego celu dla rapamycyny, inhibitory czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego oraz inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP) utrudniające komórkom nowotworowym naprawianie uszkodzonego DNA, co może spowodować ich śmierć, takie jak olaparyb czy talazoparyb.

Obecnie dostępny jest jeden program lekowy dla pacjentów z rakiem piersi: B.9: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Program ten przewiduje finansowanie przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych:

- abemacyklibem, palbocyklibem lub rybocyklibem (będącymi inhibitorami CDK4/6) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w I lub II linii leczenia;

- abemacyklibem, palbocyklibem lub rybocyklibem (będącymi inhibitorami CDK4/6) w skojarzeniu z fulwestrantem w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi - tylko w przypadku abemacyklibu lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi);
- inhibitorami PARP (talazoparybem) w monoterapii u chorych z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* (w II lub III linii zaawansowanego hormonozależnego raka piersi).

Ponadto program przewiduje finansowanie leczenia przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi:

- talazoparybem w monoterapii w I lub II linii leczenia pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie 1-2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołoperacyjnej z udziałem antracyklin i taksanów i 1 linii chemioterapii paliatywnej);
- sacytuzumabem gowitekanem w monoterapii w II lub III linii leczenia pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie.

Program obejmuje także finansowanie leczenia wczesnego, HER2-dodanego raka piersi, jednak nie stanowi to wnioskowanej populacji.

**(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*)** stanowi podawanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występują HER-2 ujemny:

- wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową;
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi; pacjenci wcześniej otrzymujący chemioterapię z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsiaanej, chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii).

W ostatnich latach, w podgrupie chorych na potrójnie ujemnego raka piersi, będących nosicielami germinalnej mutacji *BRCA1/2* wykazano obiecujące wyniki leczenia z zastosowaniem terapii ukierunkowanej molekularnie za pomocą olaparybu należącego do grupy inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP).

Olaparyb będąc silnym inhibitorem polimeraz PARP jest konieczny 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 *BRCA2*. 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 [63].

W styczniu 2018 roku, amerykańska agencja *Food and Drug Administration* (FDA) zarejestrowała olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) do stosowania u chorych z przerzutowym, HER2-ujemnym rakiem piersi, będących nosicielami germlinalnej mutacji w genach *BRCA1/2*. W kwietniu 2019 roku produkt leczniczy Lynparza® został zarejestrowany przez agencję *European Medicines Agency* (EMA) do stosowania w ww. wskazaniu na terenie Unii Europejskiej, natomiast we wskazaniu dotyczącym wczesnego raka piersi, olaparyb został zarejestrowany niedawno, w 2022 roku [63], [159].

Stosowanie olaparybu w leczeniu zaawansowanego/przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi jest rekomendowane przez takie organizacje jak: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [152]; *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie* (AGO) [188]; *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [161], [162]; ESO-ESMO [160], [189]; *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [164], [165], [170], [171]; *Canadian Cancer Society 2017* [167]; *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [163] i *National Cancer Institute 2019* [166] oraz w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi w ramach terapii pooperacyjnej w zidentyfikowanych zaleceniach St. Gallen [185] i *National Cancer Institute 2019* [166]. Olaparyb stosowany we wnioskowanym wskazaniu tj. leczeniu raka piersi nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce [169].

**(C) Komparator (ang. *comparison*)** – na odpowiednie komparatory do porównania efektów klinicznych olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®):

- w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami *BRCA1/2* wybrano obserwację (tj. placebo/brak zastosowania aktywnej terapii);
- w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami *BRCA1/2* wybrano talazoparyb.

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.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 roku [169], finansowane ze środków publicznych w leczeniu raka piersi są:

- w ramach chemioterapii dostępnej dla pacjentów bezpłatnie:
  - kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, pegylowana doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, fulwestrant, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, paklitaksel, tamoksifen, winkrystyna, winorelbina we wskazaniu nowotwór złośliwy sutka (rozpoznanie C50);
  - kwas zoledronowy, jako leczenie pooperacyjne chorych na raka piersi po menopauzie;
- w ramach hormonoterapii dostępnej w aptece na receptę (lista A1), z odpłatnością dla pacjenta lub bezpłatnych do limitu w zależności od leku:
  - anastrozol, letrozol, eksemestan (inhibitory aromatazy);
  - tamoksyfen (antagonista receptora estrogenowego);
  - goserelina (analog gonadoliberyny);
  - medroksyprogesteron, megestrol (progestageny);
  - metotreksat (antymetabolit);
- w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C-50)”, Załącznik B.9., substancje dostępne dla pacjentów bezpłatnie:
  - trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzyna oraz lapatynib w leczeniu przedoperacyjnym i pooperacyjnym anty-HER2 oraz do trzeciej linii leczenia anty-HER2 przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi (zatem w populacji odmiennej niż wnioskowana);
  - palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib, alpelisyb w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w leczeniu pacjentów z rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora estrogenowego i HER2-ujemnym;
  - talazoparyb, będący inhibitorem PARP, w leczeniu I lub II linii przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub w II lub III linii przerzutowego HER-2 ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*, po poprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6;

- o sacytuzumab gowitekan w leczeniu II lub III linii przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w przypadku pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego [169].

Ze względu na rejestrację olaparybu jedynie w leczeniu HER2-ujemnego raka piersi, substancje stosowane i refundowane w ramach terapii anty-HER (tj. raka piersi HER2-dodatniego) tj. trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzyna oraz lapatynib zostały wykluczone z grona komparatorów dla wnioskowanej interwencji, zarówno w subpopulacji pacjentów z rakiem wczesnym, jak i z rakiem miejscowo zaawansowanym lub rozsianym.

Następnie wykluczono leki zarejestrowane i zalecane w wytycznych praktyki klinicznej do stosowania w cytotoksycznym, hormonalnym lub celowanym leczeniu przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi, ale **nie objęte finansowaniem ze środków publicznych w Polsce w analizowanych wskazaniach:** nab-palitaksel, ewerolimus, bewacyzumab i pembrolizumab.

#### **Wybór komparatora w populacji pacjentów z wczesnym rakiem, HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA***

Wytyczne praktyki klinicznej w populacji pacjentów z wczesnym HER2-ujemnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, z ekspresją receptorów estrogenowych, po standardowej chemioterapii (neo)adjuwantowej nie wskazują na konieczność stosowania dodatkowego leczenia uzupełniającego, zatem chore są poddawane jedynie obserwacji. Wytyczne ESMO [161], [162] wskazują, że okres podawania chemioterapii w leczeniu wczesnego raka piersi nie powinien przekraczać 12. - 24. tygodni (4. - 8. cykli), co oznacza, że odpowiednim komparatorem dla olaparybu po zastosowaniu chemioterapii będzie obserwacja a nie kontynuacja chemioterapii.

Hormonoterapia (anastrozol, letrozol, eksemestan, tamoksifen, goserelina, medroksyprogesteron, megastrol) nie będzie stanowiła odpowiedniego postępowania alternatywnego dla olaparybu, ponieważ w przypadku pacjentów z wczesnym rakiem piersi HER2-/ ER+/PgR+ hormonoterapia może być stosowana jednocześnie z olaparybem, z kolei w subpopulacji z TNBC stosowanie hormonoterapii nie ma uzasadnienia klinicznego. Ponadto z grona komparatorów dla olaparybu w populacji pacjentek z wczesnym rakiem piersi wykluczono refundowane w ramach programu lekowego B.9.FM [4] inhibitory CDK4/6 – palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib i alpelisyb ponieważ są refundowane jedynie w leczeniu raka piersi miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, zatem **nie obejmują populacji pacjentów z rakiem wczesnym.**

Wytyczne praktyki klinicznej, w tym ESMO [161], [162] czy PTOK z 2020 roku [152] wspominają, że u chorych z chorobą resztkową w badaniu materiału pooperacyjnego po zastosowaniu przedoperacyjnej

chemioterapii, podanie po operacji 6. – 8. cykli kapecytabiny w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup>, w częstotliwości 2 razy na dobę, w dniach 1. – 14., co 21 dni wydłuża czas całkowitego przeżycia, przy czym korzyść ta wydaje się największa w postaci raka trójujemnego [152]. Kapecytabina jest aktualnie refundowana we wskazaniu C50 – nowotwór złośliwy piersi (sutka). Niemniej jednak, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xeloda®, wskazania do stosowania kapecytabiny obejmują terapię w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego, które powinno zawierać antracykliny, zatem w innej populacji pacjentów niż wnioskowana. Poza tym dostępne dane odnoszące się do zasadności stosowania kapecytabiny w leczeniu wczesnego raka piersi są niejednoznaczne a niektóre wytyczne określają kapecytabinę jedynie jako „opcję do rozważenia”. Ponadto, kapecytabina jest lekiem ogólnie cytotoksycznym więc może być zastosowana niezależnie od statusu mutacji w genach *BRCA*. Nie ma także dostępnych badań zawierających bezpośrednie porównanie kapecytabiny względem olaparybu w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi, potrójnie receptorowo ujemnym.

**Tabela 3. Podsumowanie wyboru komparatora dla olaparybu we wczesnym raku piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami *BRCA1/2* [177].**

Terapia	Przyczyna włączenia/wykluczenia z grona komparatorów dla olaparybu we wczesnym raku piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami <i>BRCA1/2</i>
Nab-paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą, inhibitor mTOR – ewerolimus (Afinitor®), bewacyzumab, pembrolizumab	<b>Wykluczone</b> – ze względu na brak refundacji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
Trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzyna oraz lapatynib	<b>Wykluczone</b> - ze względu na stosowanie w populacji chorych HER2+, tj. innej niż wnioskowane
Palbocycyklil, rybocycyklil, abemacyyklil i alpelisyb	<b>Wykluczone</b> – ze względu na brak refundacji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (refundowane tylko w raku zaawansowanym)
Sacytuzumab gowitekan	<b>Wykluczone</b> – ze względu na wskazanie do stosowania w nieodpowiedniej populacji. Sacytuzumab gowitekan stosowany jest w leczeniu II lub III linii przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi nie uwzględniając mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>
Hormonoterapia	<b>Wykluczone</b> - nie stosowana w raku potrójnie ujemnym; w przypadku raka HER2-ujemnego z ekspresją receptorów hormonalnych, jest możliwość stosowania równoległe z olaparybem
Kapecytabina	<b>Wykluczona</b> - niektóre wytyczne wskazują na możliwość zastosowania jedynie w raku potrójnie ujemnym z chorobą resztkową; wytyczne rozbieżne co do możliwości zastosowania (niektóre wytyczne wskazują na zastosowanie jedynie w populacji azjatyckiej, albo jako „opcja do rozważenia”); zarejestrowane wskazanie dla kapecytabiny jest inne niż wnioskowane, brak możliwości wiarygodnego porównania z olaparybem, z uwagi na brak odpowiednich badań bezpośrednio porównujących obie opcje terapeutyczne oraz badań nadających się do porównania pośredniego

Terapia	Przyczyna włączenia/wykluczenia z grona komparatorów dla olaparybu we wczesnym raku piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami <i>BRCA1/2</i>
Obserwacja (brak aktywnego leczenia)	Jedyny dostępny komparator - dla pacjentów z wnioskowanej populacji to brak aktywnego leczenia – jedynie obserwacja ("watch and wait")

**Wybór komparatora w populacji pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA***

W leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego preferowaną formą leczenia pierwszego rzutu jest podawanie hormonoterapii lub jednolekowej chemioterapii, składającej się z antracyklin, taksanów oraz kapecytabiny, gemcytabiny, winorelbiny i erybuliny w przypadku pacjentów wstępnie leczonych antracyklinami i taksanami [152], [161], [163], [164], [165], [166], [170], [171], [189]. W raku potrójnie ujemnym u pacjentów wstępnie leczonych antracyklinami i/lub taksanami w leczeniu (neo)adjuwantowym pochodne platyny stanowią jedną z opcji leczenia [160], [163], [189]. Natomiast u pacjentów z HER2-ujemnym, zaawansowanym rakiem piersi z mutacjami *BRCA*, schematy zawierające inhibitory PARP (olaparyb lub talazoparyb) są opcją preferowaną i alternatywną dla chemioterapii w I do III linii leczenia [152], [161], [162], [164], [165], [170], [171].

W przypadku pacjentów z rakiem miejscowo-zaawansowanym lub przerzutowym (rozsianym) olaparyb będzie stosowany u pacjentów z HER2-/ER+/PgR+, u których wystąpiła progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej, zatem w populacji, w której stosowanie hormonoterapii nie jest uzasadnione klinicznie i niezalecane przez wytyczne; z kolei w przypadku pacjentów z TNBC hormonoterapia nie ma uzasadnienia klinicznego. Z grona komparatorów dla olaparybu wykluczono ponadto refundowane w ramach programu lekowego B.9.FM [4] inhibitory CDK4/6 – palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib i alpelisyb ponieważ w przypadku populacji z HER2-ujemnym rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, w ramach programu lekowego inhibitory CDK4/6 stosowane są obligatoryjnie wraz z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem, zatem lekami przeznaczonymi do leczenia nowotworów hormonozależnych (z ekspresją receptorów hormonalnych) biorąc pod uwagę, że w proponowanym programie lekowym dla olaparybu, oprócz pacjentów z rakiem potrójnie receptorowo ujemnym, u których z założenia nie stosuje się hormonoterapii, kwalifikowani są również pacjenci z udokumentowaną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych, u których wystąpiła progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub brak jest możliwości zastosowania hormonoterapii, **to chorzy z wnioskowanej populacji nie kwalifikują się do leczenia inhibitorami CDK4/6.**



Zgodnie ze proponowanym programem lekowym, do leczenia inhibitorami PARP będą kwalifikowani pacjenci z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6 w leczeniu paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie 1-2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołooperacyjnej z udziałem antracyklin i taksanów i 1 linii chemioterapii paliatywnej). Co istotne, wytyczne wskazują, że pacjenci, którzy stosowali wcześniej leczenie antracyklinami, taksanami a także pochodnymi platyny, nie powinni dostać takiej terapii po raz kolejny. **W związku z tym schematy chemioterapii zawierające antracykliny (doksorubicyna, liposomalna doksorubicyna) i taksany (paklitaksel, docetaksel) oraz pochodne platyny (karboplatyna, cisplatyna) nie będą stanowić odpowiednich komparatorów dla olaparybu, z uwagi na ich zastosowanie w innym momencie terapii tj. przed wnioskowaną interwencją.**

W ramach kolejnych linii leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi (w tym raka potrójnie ujemnego lub raka z ekspresją receptorów hormonalnych, ale opornego na hormonoterapię) zalecana jest chemioterapia. Preferowane jest stosowanie chemioterapii jednolekowej ze względu na niższą toksyczność a wielolekowe schematy chemioterapii podaje się w specyficznych sytuacjach, tj. w przypadku konieczności uzyskania szybkiej remisji z uwagi na silne dolegliwości chorobowe. Biorąc pod uwagę, że wnioskowane wskazanie nie zakłada tak skrajnej sytuacji klinicznej, z grona komparatorów wykluczono wielolekowe schematy chemioterapii a jako potencjalne komparatory dla olaparybu rozpatrywano tylko schematy jednolekowe. Poza schematami zawierającymi antracykliny i taksany w rozsiały raku piersi preferowane są leki, które wskazywały wytyczne praktyki klinicznej i obejmują antymetabolity (**kapecytabinę, gemcytabinę**) oraz inhibitory mikrotubul (**winorelbinę, erybulinę**). Wytyczne NCCN i PTOK nie wskazują, która z opcji, tj. antymetabolity (kapecytabina, gemcytabina) czy inhibitory mikrotubul (winorelbina, erybulina) jest bardziej efektywna klinicznie, zatem można wnioskować o porównywalnej skuteczności ww. leków [152], [163]. Co istotne, kapecytabina, winorelbina, gemcytabina i karboplatyna należą do leków ogólnie cytotoksycznych a nie do terapii celowanych więc mogą być zastosowane niezależnie od statusu mutacji w genach *BRCA* a to wiąże się z dużo mniejszą specyficznością w przeciwieństwie do ukierunkowanego działania inhibitorów PARP.

Pomimo umieszczenia sacytuzumabu gowitekanu na liście do refundacji w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C-50)”, zostaje on również wykluczony z grona komparatorów dla olaparybu ze względu na wskazanie do stosowania w odmiennej populacji.

Talazoparyb jest inhibitorem PARP zarejestrowanym i refundowanym w leczeniu I lub II linii przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub w II lub III linii przerzutowego HER-2 ujemnego zaawansowanego raka piersi z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*, po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6 w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.9. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)” [169], co

pozwała włączyć go do leczenia w populacji, która osiągnąć może największą korzyść z jego stosowania i ograniczyć jego nadużywanie. Refundowane wskazania dla talazoparybu pokrywają się z wnioskowanym wskazaniem dla olaparybu, będącego interwencją wnioskowaną, zatem olaparyb w przypadku refundacji będzie w praktyce zastępował talazoparyb. Talazoparyb należy do tej samej grupy leków co wnioskowana technologia, wykazuje ten sam mechanizm działania a wszystkie zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej zalecają go na tym samym poziomie leczenia co olaparyb. Co istotne, w Analizie weryfikacyjnej dla Talzenny® (talazoparyb) z 2021 roku, odnalezionej na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, **uznano wybór olaparybu jako komparatora dla talazoparybu za zasadny**. Tym samym uwiarygadnia to wybór talazoparybu jako komparatora dla olaparybu w przypadku leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi [172].

**Tabela 4. Podsumowanie wyboru komparatora dla olaparybu miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym raku piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami *BRCA1/2* [177].**

Terapia	Przyczyna włączenia/wykluczenia z grona komparatorów dla olaparybu w miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym raku piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami <i>BRCA1/2</i>
Nab-paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą, inhibitor mTOR – ewerolimus (Afinitor®), bewacyzumab, pembrolizumab	<b>Wykluczone</b> – ze względu na brak refundacji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
Trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzyna oraz lapatynib	<b>Wykluczone</b> - ze względu na stosowanie w populacji chorych z HER2+, tj. innej niż wnioskowane
Palbocyclob, rybocyclob, abemacyclob lub alpelisyb	<b>Wykluczone</b> – ze względu na brak refundacji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (w przypadku populacji z HER2-ujemnym rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, w ramach obowiązującego programu lekowego inhibitory CDK4/6 stosowane są obligatoryjnie wraz z inhibitorem aromazy lub fulwestrantem, zatem lekami przeznaczonymi do leczenia nowotworów hormonalnie zależnych (z ekspresją receptorów hormonalnych); biorąc pod uwagę, że w proponowanym programie lekowym dla olaparybu, oprócz pacjentek z rakiem potrójnie ujemnym, u których założenia nie stosuje się hormonoterapii, kwalifikowane są również pacjentki z udokumentowaną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych, u których wystąpiła progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub brak jest możliwości zastosowania hormonoterapii, <b>to chore z wnioskowanej populacji nie kwalifikują się do leczenia inhibitorami CDK4/6, które mogą być co najwyżej stosowane na wcześniejszych etapach leczenia. Ponadto w wytycznych praktyki klinicznej inhibitory CDK4/6 nie są preferowaną opcją w populacji pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i>.</b>
Sacytyzumab gowitekan	<b>Wykluczony</b> - ze względu na wskazanie do stosowania w nieodpowiedniej populacji. Sacytyzumab gowitekan stosowany jest w leczeniu II lub III linii przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi nie uwzględniając mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>
Hormonoterapia	<b>Wykluczone</b> - w przypadku pacjentów z rakiem miejscowo-zaawansowanym lub przerzutowym (rozsiałym) olaparyb będzie stosowany u pacjentów z HER2-/ER+/PgR+, u których wystąpiła progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej, zatem w populacji, w której stosowanie hormonoterapii nie jest uzasadnione klinicznie i niezalecane przez wytyczne, osoby te traktowane są w praktyce jak pacjenci z potrójnie ujemnym rakiem piersi, w którym z definicji nie stosuje się hormonoterapii (leczenia endokrynnego)
Antracykliny, taksany	<b>Wykluczone</b> – zgodnie z zapisami z proponowanego programu lekowego, są to terapie stosowane przed włączeniem olaparybu

Terapia	Przyczyna włączenia/wykluczenia z grona komparatorów dla olaparybu w miejscowo zaawansowanym lub rozsianym raku piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami <i>BRA1/2</i>
Chemioterapia jednolekowa (kapecytabina, winorelbina, gemcytabina, erybulina, karboplatyna)	<b>Wykluczone</b> - należą do leków ogólnie cytotoksycznych więc mogą być zastosowane niezależnie od statusu mutacji w genach <i>BRCA</i> , co powoduje dużo mniejszą specyficzność w przeciwieństwie do terapii celowanych. Ponadto erybulina nie jest refundowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. W sytuacji refundacji talazoparybu, należącego podobnie jak olaparyb do inhibitorów PARP, i finansowanego w analogicznym wskazaniu co docelowo olaparyb, nie należy spodziewać się aby olaparyb zastępował w praktyce chemioterapie jednolekowe.
<b>Talazoparyb</b>	<b>Odpowiedni komparator dla olaparybu – należy to tej samej grupy leków co olaparyb (inhibitor PARP), wykazuje ten sam mechanizm działania, jest lekiem celowanym wykazującym specyficzność względem pacjentów z mutacją w genach <i>BRCA</i>, refundowany w analogicznej populacji jak wnioskowana dla olaparybu.</b>

Podsumowując, po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, opcji refundowanych i stosowanych we wnioskowanych wskazaniach, na **odpowiednie komparatory do porównania efektów klinicznych olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®):**

- w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2* wybrano obserwację (tj. placebo/brak zastosowania aktywnej terapii);
- w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2* wybrano talazoparyb.

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

- skuteczność kliniczna, mierzona jako:
  - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression-free Survival*, PFS);
  - czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (ang. *Invasive Disease-free Survival*, IDFS);
  - czas przeżycia bez choroby odległej (ang. *Distant Disease-free Survival*, DDFS);
  - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR);
  - odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST 1.1;
  - czas trwania odpowiedzi na leczenie;
  - czas do wystąpienia drugiej progresji choroby (PFS2);
  - czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej;
  - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS);
- zmiana jakości życia (ang. *quality of life*; QoL);
- zmianę od punktu początkowego skali zmęczenia FACIT (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*);
- profil bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
  - zdarzeń/działania niepożądanych ogółem;

- poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych;
- ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń/działań niepożądanych;
- zdarzeń/działań niepożądanych o nasileniu  $\geq 3$  stopnia;
- trwałego przerwania leczenia/rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
- zmiany sposobu dawkowania leków z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych;
- zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych.

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

## **4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH**

### **4.1. WSTĘP**

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

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED] 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 [REDACTED]

## 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).

Wyniki zidentyfikowanych/zidentyfikowanego:

- badań randomizowanych spełniających kryteria włączenia do analizy przedstawiono w rozdziale 5.1. (badanie o akronimie OlympiA) i 5.2. (badanie o akronimie OlympiAD): *critical appraisal* oraz charakterystykę populacji pacjentów uczestniczących w tych badaniach przedstawiono w rozdziale 14.4 a ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w przypadku obu randomizowanych badań w rozdziale 14.10.);
- badania randomizowanego wykorzystanego do przeprowadzenia porównania pośredniego olaparybu z talazoparybem w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi (badanie o akronimie EMBRACA) przedstawiono w rozdziale 5.3., *critical appraisal* oraz charakterystykę populacji pacjentów uczestniczących badaniu przedstawiono w rozdziale 14.4 a ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w rozdziale 14.10.);
- badań o niższej wiarygodności (nierandomizowanych) przedstawiono w rozdziale 6.;
- publikacji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale 7.;
- opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych) przedstawiono w rozdziale 8.

Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach zamieszczono w rozdziale 14.13. a ograniczenia Analizy klinicznej jak i poszczególnych badań omówiono w rozdziale 10.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Tabela 5. 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 dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*.**

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
<b>Randomizowane badania kliniczne</b>			
Dorośli pacjenci z pierwotnym rakiem piersi wysokiego ryzyka HER2-ujemnym, z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami <i>BRCA1/2</i> w linii germlinalnej, którzy zakończyli leczenie miejscowe oraz chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową (wymagane co najmniej 6 cykli chemioterapii).	Olaparyb vs placebo	Bezpośrednie	<b>Badanie o akronimie OlympiA</b> [1]-[9]
Dorośli pacjenci z przerzutowym, HER2-ujemnym rakiem piersi, wykazującym lub nie ekspresję receptorów hormonalnych z patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją w linii germlinalnej w genach <i>BRCA</i> , którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż 2 schematy chemioterapii w leczeniu stadium przerzutowego oraz otrzymywali leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe lub leczenie w stadium przerzutowym (nie więcej niż 2 schematy chemioterapii dla stadium przerzutowego) oparte na antracyklinach (jeśli nie było przeciwwskazane) i taksanach. Pacjenci z rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów hormonalnych otrzymywali wcześniej co najmniej 1 schemat hormonoterapii (w ramach leczenia adjuwantowego lub leczenia stadium przerzutowego), w czasie której wystąpiła progresja choroby, chyba że hormonoterapia nie była dla nich odpowiednim leczeniem.	Olaparyb vs erybulina vs kapecytabina vs winorelbina	Bezpośrednie	<b>Badanie o akronimie OlympiAD</b> [10]-[27]
<b>Randomizowane badanie kliniczne wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego między olaparybem a talazoparybem u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi</b>			
Dorośli pacjenci z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie przerzutowym lub zaawansowanym rakiem piersi z obecnością germlinalnej mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>	Talazoparyb vs chemioterapia z wyboru lekarza (kapecytabina, winorelbina, erybulina lub gemcytabina)	Bezpośrednie	<b>Badanie o akronimie EMBRACA</b> [48]-[62]
<b>Badania o niższej wiarygodności</b>			
Pacjenci z mutacjami w genach <i>BRCA</i> , z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymywali taksan i/lub antracyklinę w leczeniu (neo)adjuwantowym/przerzutowym i nie więcej niż dwie linie wcześniejszej chemioterapii dla przerzutowego raka piersi.	Monoterapia olaparybem		Badanie o akronimie LUCY [28]-[34]
40-letnia kobieta, u której rozpoznano potrójnie ujemnego raka piersi, z między innymi delecją germlinalną <i>BRCA1</i> , która przeszła kilka linii chemioterapii, w tym opartych na taksanach	Monoterapia olaparybem		Wang i wsp. 2022 [35]
Pacjentka z rakiem piersi HER2-ujemnym, wykazującym ekspresję receptorów hormonalnych, z mutacjami germlinalnymi <i>BRCA</i> i przerzutem do opon mękkich, powodując raka oponowo-rdzeniowego, po chemioterapii z zastosowaniem antracyklin i taksanów	Monoterapia olaparybem		Exman i wsp. 2019 [36]
Pacjentka z rakiem piersi HER2-ujemnym, wykazującym ekspresję receptora estrogenowego, u której doszło do nawrotu choroby po dwóch i pół roku po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej opartej na antracyklinach i taksanach	Monoterapia olaparybem		Moiseyenko i wsp. 2018 [37]

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
40-letnia pacjentka z mutacją germinálną genu <i>BRCA</i> , ze stwierdzonym inwazyjnym rakiem piersi HER2-ujemnym i HR-dodatnim leczona uzupełniającą radioterapią, chemioterapią i terapią hormonalną	Monoterapia olaparybem		Silva i wsp. 2022 [38]
Pacjenci z piersi HER2-ujemnym, przerzutowym rakiem piersi z mutacjami germinálnymi <i>BRCA</i> , którzy otrzymali $\geq 2$ linie chemioterapii.	Monoterapia olaparybem		Meisner i wsp. 2018 [39]
<b>Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa</b>			
Pacjenci leczeni olaparybem z powodu nowotworów litych, z uwzględnieniem populacji chorych z rakiem piersi, jajnika, gruczołu krokowego i z przerzutowym rakiem trzustki	<i>European Medicines Agency; EMA (ChPL i EPAR)</i>	Olaparyb	[63], [64]
	ulotka <i>Food and Drug Administration (FDA)</i>		[65]
	<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>		[66]
	<i>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych</i>		Nie odnaleziono
<b>Przeglądy systematyczne bez meta-analizy</b>			
Pacjenci z rakiem piersi z mutacją <i>BRCA</i>	-	-	Marsh i wsp. 2019 [40]
Pacjenci z rakiem piersi z mutacją <i>BRCA</i>	-	-	McGahan i wsp. 2017 [41]
Pacjenci z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi	-	-	Burstein i wsp. 2021 [42]
<b>Badania w toku</b>			
Pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi ER-, PgR- i HER2-ujemnym (potrójnie ujemnym) oraz pacjenci z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym z mutacją w linii germinálnej <i>BRCA</i>	Eksperymentalna monoterapia olaparybem w dwóch populacjach		[43]
Pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi ER-, PgR- i HER2-ujemnym (potrójnie ujemnym) oraz pacjenci z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi z mutacją <i>BRCA</i> w linii germinálnej	Eksperymentalna monoterapia olaparybem w dwóch populacjach		[44]
Pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym/przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi z mutacjami <i>BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C</i> lub <i>RAD51D</i>	Brak danych		[45]
Pacjenci z rozpoznaniem zaawansowanego raka piersi z metylacją promotora <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i>	Brak danych		[46]
Pacjenci z rozpoznaniem zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi z metylacją promotora <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i>	Brak danych		[47]

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; ER – receptor estrogenowy; PgR – receptor progesteronowy.



## **5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W ANALIZOWANYCH WSKAZANIACH**

W ramach analizy klinicznej badano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują germinalne patogenne lub prawdopodobnie patogenne mutacje *BRCA1/2*. W niniejszej części analizy klinicznej przedstawiono dane z:

- randomizowanego badania klinicznego o akronimie OlympiA (NCT02032823), w którym porównywano olaparyb względem placebo w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka [1]-[9];
- randomizowanego badania klinicznego o akronimie OlympiAD, w którym porównywano olaparyb z jednolekową chemioterapią [10]-[27];
- porównania pośredniego olaparybu względem talazoparybu, poprzez wspólny komparator (chemioterapię z wyboru lekarza).

### **5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PACJENTÓW Z WCZESNYM RAKIEM PIERSI - BADANIE O AKRONIMIE OLYMPIA**

Badanie o akronimie OlympiA (NCT02032823) było międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy, zawierającym bezpośrednie porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pomiędzy interwencją wnioskowaną – olaparybem a placebo, jako leczenie uzupełniające u pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka HER2-ujemnym, z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2* w linii germinalnej, którzy zakończyli leczenie miejscowe oraz chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową [1]-[9].

Na podstawie predefiniowanych kryteriów do badania włączono 1 836 pacjentów, zrekrutowanych z 420 ośrodków w 23 krajach, od czerwca 2014 roku do maja 2019 roku i przydzielono ich losowo w stosunku 1:1 do grupy:

- badanej (N=921), otrzymującej olaparyb w dawce 300 mg/raz na dobę;
- kontrolnej (N=915), otrzymującej tabletki placebo doustnie dwa razy na dobę.

Pacjentów stratyfikowano według statusu receptora hormonalnego (dodatni lub ujemny), wcześniejszej chemioterapii oraz stosowania chemioterapii pochodnymi platyny w przypadku obecnego raka piersi (tak lub nie).

Podsumowanie metod przeprowadzenia zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 6. Opis metodyki badania OlympiA [1]-[9].**

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie OlympiA [1]-[9]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie III fazy, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (420 ośrodków w 23 państwach), z randomizacją (randomizacja ze stratyfikacją), podwójnym zamaskowaniem (pacjentów oraz oceniającej, niezależnej komisji centralnej), typu IIA <sup>^</sup> ( <i>superiority</i> ).
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli pacjenci z HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi z patogennymi lub prawdopodobnymi wariantami germinalnymi <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> i czynnikami kliniczno-patologicznymi wysokiego ryzyka, którzy otrzymali leczenie miejscowe oraz chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową, N=1836.</p> <p><b>Najważniejsze kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- udzielenie świadomej zgody przed jakimikolwiek procedurami specyficznymi dla badania;</li> <li>- pacjenci płci żeńskiej lub męskiej muszą mieć ukończone 18 lat;</li> <li>- pacjenci, którzy przeszli wstępną operację i otrzymali chemioterapię adjuwantową;</li> <li>- pacjenci, którzy przeszli chemioterapię neoadjuwantową a następnie operację;             <ul style="list-style-type: none"> <li>- histologicznie potwierdzony pierwotny inwazyjny gruczolakorak piersi bez przerzutów, który jest jednym z dwóch fenotypów;</li> </ul> </li> <li>- udokumentowana mutacja linii zarodkowej w <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, która jest uważana za patogenną lub prawdopodobnie patogenną;</li> <li>- pacjenci, którzy przeszli adekwatną operację piersi lub operację pachową;</li> <li>- pacjenci, którzy ukończyli co najmniej 6 cykli chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej zawierającej antracykliny, taksany lub ich kombinację. Platyna jako potencjalnie leczenie wcześniejszego raka (np. jajnika) lub jako leczenie uzupełniające lub neoadjuwantowe w przypadku raka piersi jest dozwolona.</li> </ul>
<b>Grupa badana</b>	Olaparyb w dawce 300 mg/2 razy na dobę; N=921. Dawkowanie zgodne z ChPL Lynparza [63]
<b>Grupa kontrolna</b>	Placebo, N=915
<b>Okres leczenia</b>	Okres leczenia: 12 miesięcy
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (IDFS).</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas przeżycia bez choroby odległej (DDFS),             <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie całkowite (OS),</li> </ul> </li> <li>- zmiana od punktu początkowego skali zmęczenia FACIT,             <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana jakości życia (QoL),</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	Analizy skuteczności oparto na populacji pacjentów z zamiarem leczenia (ITT), która obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Punkty końcowe związane z przeżyciem oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Stratyfikowany model Coxa został wykorzystany do oszacowania ilorazu ryzyka i przedziałów ufności, a porównanie przeżycia między grupami badawczymi przetestowano za pomocą stratyfikowanego testu log-rank. Zgodnie z planem analizy statystycznej obliczono ograniczony średni czas przeżycia, a wyniki potwierdziły wyniki uzyskane z analizy modelu Coxa. Bezpieczeństwo oceniano w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę olaparybu lub placebo.
<b>Przyjęta wielkość próby i sposób raportowania wyników dla punktów końcowych</b>	OlympiA zaprojektowano tak, aby osiągnąć 90% moc wykrywania HR=0,70 dla pierwszorzędowego punktu końcowego, przy założeniu dwustronnego 5% poziomu istotności. Przy wielkości próby 1800 pacjentów pierwotna analiza IDFS została uruchomiona przez 330 zdarzeń IDFS w populacji ITT. Zaplanowano cztery punkty czasowe analizy, z hierarchiczną procedurą wielokrotnego testowania, aby silnie kontrolować błąd typu 1 w punktach czasowych analizy i punktach końcowych. IA IDFS w całej populacji ITT została uruchomiona, gdy zaobserwowano 165 zdarzeń IDFS u pierwszych 900 zrandomizowanych pacjentów (IA1). Granice wyższości

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie OlympiA [1]-[9]
	wynosiły $p < 0,005$ dla IDFS, następnie $p < 0,005$ dla DDFS i $p < 0,01$ dla OS. Granice wyższości zarówno dla IDFS, jak i DDFS zostały przekroczone, ale nie dla OS. Drugi z góry określony IA2 OS został wywołany przez 330 zdarzeń IDFS w populacji ITT, a wyniki przedstawiono w niniejszym dokumencie. Granica dla dwustronnego testu istotności OS przy IA2 wynosiła $p < 0,015$ ; dlatego w tej analizie obliczono 98,5% CI dla OS. Zaktualizowane analizy IDFS i DDFS zostały przeprowadzone z 95% przedziałem ufności, ponieważ te analizy punktów końcowych mają teraz charakter opisowy.

IDFS - czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (ang. *invasive disease free survival*); DDFS - czas przeżycia bez choroby odległej (ang. *distant disease free survival*); OS - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*); QoL - jakość życia (ang. *quality of life*); ITT - pacjenci z zamiarem leczenia; IDFS - czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej; DDFS - czas przeżycia bez choroby odległej; OS - przeżycie całkowite.

Rak piersi wysokiego ryzyka w badaniu OlympiA był definiowany jako:

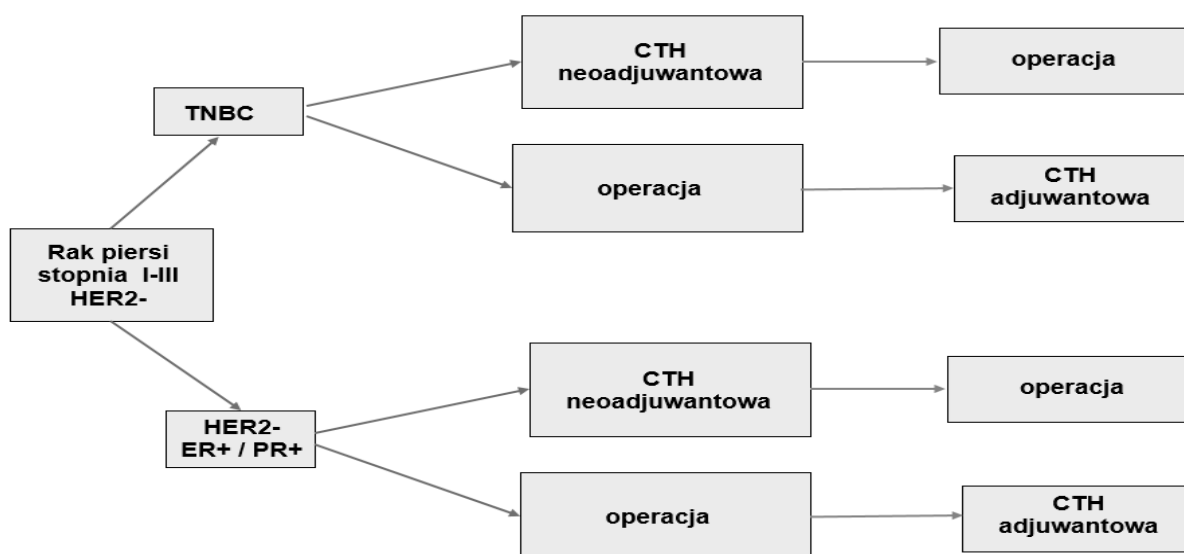
1. pacjenci, którzy przeszli wstępną operację i otrzymali chemioterapię adjuwantową:

- pacjenci z potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi musieli mieć zajęte węzły pachowe ( $\geq pN1$ , dowolna wielkość guza) lub niezajęte węzły pachowe ( $pN0$ ) ale z patologiczną wielkością inwazyjnego guza pierwotnego  $> 2$  cm ( $\geq pT2$ );
- pacjenci HR-dodatni/HER2-ujemni musieli mieć  $\geq 4$  potwierdzone zajęte [patologiczne] węzły chłonne ( $pN2a$ ).

2. pacjenci, którzy przeszli chemioterapię neoadjuwantową, a następnie operację:

- pacjenci z rakiem piersi potrójnie ujemnym muszą mieć resztkowego inwazyjnego raka piersi i/lub wycięte węzły chłonne (tj. brak całkowitej patologicznej odpowiedzi na terapię neoadjuwantową [nie-pCR]);
- pacjenci HR-dodatni/HER2-ujemni musieli mieć resztkowego raka inwazyjnego w piersi i/lub usuniętych węzłach chłonnych (brak całkowitej patologicznej odpowiedzi; nie-pCR) z wynikiem CPS&EG<sup>6</sup>  $\geq 3$ ).

<sup>6</sup> CPS+EG (ang. *Clinical stage (CS), estrogen receptor status (E), nuclear grade (G), and post-treatment pathologic stage (PS)- a disease scoring system*) – system punktacji choroby z uwzględnieniem stopnia zaawansowania nowotworu, statusu receptora estrogenowego, stopnia złośliwości (grade) i stanu patologicznego po leczeniu neoadjuwantowym,



**Rysunek 1. Subpopulacje pacjentów z wczesnym rakiem piersi z mutacjami *BRCA1/2*, włączonymi do badania OlympiA [1]. CTH – chemioterapia oparta o antracykliny i/lub taksany lub pochodne platyny; TNBC – rak potrójnie ujemny, ER+ - ekspresja receptorów estrogenowych, PR+ - ekspresja receptorów progesteronowych.**

Jak wskazano powyżej, ryzyko nawrotu zostało zdefiniowane na podstawie statusu receptorów hormonalnych i obecności choroby resztkowej lub potwierdzonych, dodatknych patologicznie, węzłów chłonnych po leczeniu miejscowym i chemioterapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej. W badaniu OlympiA wykorzystano wynik CPS&EG (wynik, który obejmuje stan receptora estrogenowego i stopień guza ze stadium klinicznym przed leczeniem [CS] i stadium patologicznym po leczeniu [PS]), aby zapewnić wystandaryzowane, odpowiednie do badania podejście do identyfikacji pacjentów z chorobą HR-dodatnią/HER2-ujemną, którzy mieli podobnie wysokie ryzyko nawrotu po chemioterapii neoadjuwantowej i zabiegu chirurgicznym, jak osoby z rakiem piersi potrójnie ujemnym [1].

Pacjenci musieli także ukończyć terapię miejscową — w tym radioterapię, która oddziałuje z hamowaniem PARP, trwającą co najmniej 2 tygodnie i nie więcej niż 12. tygodni przed przystąpieniem do badania. Wymagane również było ukończenie co najmniej sześciu cykli chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej zawierającej antracykliny, taksany lub oba środki. Dopuszczono chemioterapię pochodnymi platyny, nie pozwalano jednak na chemioterapię po operacji u pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową. Pacjenci z potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy byli leczeni chemioterapią uzupełniającą, musieli mieć przerzut do węzłów pachowych lub inwazyjny guz pierwotny mierzący co najmniej 2 cm w analizie patologicznej. U pacjentów leczonych chemioterapią adjuwantową z powodu raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych wymagane było posiadanie co najmniej czterech patologicznie potwierdzonych węzłów chłonnych. Pacjenci którzy byli leczeni z wykorzystaniem chemioterapii neoadjuwantowej musieli nie wykazywać pełnej patologicznej odpowiedzi z wynikiem CPS+EG równym 3 lub wyższym. System punktacji CPS+EG szacuje prawdopodobieństwo nawrotu na podstawie stadium klinicznego i patologicznego (CPS) oraz statusu receptora

estrogenowego i stopnia histologicznego (EG); wyniki wahają się od 0 do 6, przy czym wyższe wyniki wskazują na gorsze rokowanie [1]. Skrótowe kryteria kwalifikacji przedstawiono w powyższej tabeli, szczegółowe kryteria dostępne są w Aneksie.

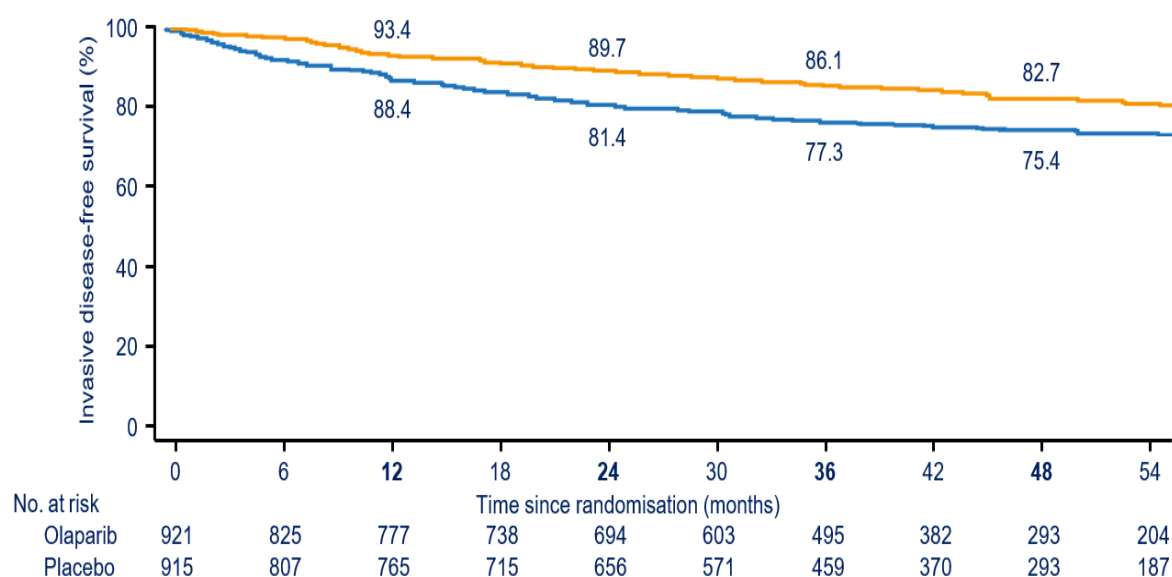
W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki badania OlympiA pochodzące z pełnotekstowej publikacji [1], [7] (wraz z Suplementami i Protokołem badania), abstraktów [2]-[6] i stron internetowych rejestrów badań klinicznych [8], [9].

Szczegółową charakterystykę pacjentów zakwalifikowanych do badania OlympiA przedstawiono w rozdziale 14.4. natomiast opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu przedstawiono w Aneksie w rozdziale 14.13.

### 5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MUTACJAMI *BRCA1/2*, U KTÓRYCH WYSTĘPUJE HER2-UJEMNY WCZESNY RAK PIERSI WYSOKIEGO RYZYKA, UPRZEDNIO LECZONYCH CHEMIOTERAPIĄ ADJUWANTOWĄ LUB NEOADJUWANTOWĄ

Czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (ang. *Invasive Disease-free Survival, IDFS*)

Pierwoszorzędowym punktem końcowym w badaniu o akronimie OlympiA był czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (ang. *Invasive Disease-free Survival, IDFS*), który został oceniony dwukrotnie - w pierwszej analizie pośredniej, z medianą obserwacji 2,5 roku (DCO1: 27.03.2020 r.) oraz w drugiej analizie pośredniej, z medianą obserwacji 3,5 roku (DCO2: 12.07.21 r.). Czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej został zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: inwazyjny guz piersi po tej samej stronie, lokoregionalna choroba inwazyjna, wznowa odległa, inwazyjny rak w drugiej piersi, drugi pierwotny inwazyjny rak piersi lub zgon.



**Wykres 1. Porównanie terapii olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową – krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS) (DCO2: 12.07.21 r.) [5].**

Rozdzielenie krzywych Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej w ramieniu olaparybu i placebo nastąpiło na wczesnym etapie badania i utrzymywało się przez cały czas trwania badania. W pierwszej analizie pośredniej (dojrzałość danych: 86%) przy medianie okresu obserwacji 2,5 roku, odsetek pacjentów żyjących i wolnych od choroby inwazyjnej po 12 miesiącach leczenia

wynosił 93,3% w grupie olaparybu i 88,4% w grupie placebo, po 24 miesiącach leczenia – 89,7% w grupie olaparybu i 81,4% w grupie placebo a po 36 miesiącach leczenia - 86,1% w grupie olaparybu i 77,3% w grupie placebo, dając różnicę 8,8 punktów procentowych (95% CI: 5,0 - 12,6). **Czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej po 36 miesiącach leczenia był istotnie statystycznie dłuższy wśród pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej olaparyb niż wśród pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej placebo (HR=0,58; 99,5% CI: 0,41 - 0,82; p<0,001)** [1], [4]. Zdarzenia choroby inwazyjnej lub zgonu zgłoszono u 106 pacjentów w grupie olaparybu (11,5%) i 178 pacjentów w grupie placebo (19,5%). Częstość każdego rodzaju zdarzeń, uważanych jako pierwsze zdarzenie inwazyjne, była niższa w przypadku olaparybu niż w przypadku placebo (DCO1: 27.03.2020 r.) [1].

Druga analiza pośrednia, przy medianie okresu obserwacji 3,5 roku wykazała **poprawę w czasie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS), utrzymującą się przy podobnej wielkości efektu (HR=0,63; 95% CI: 0,50, 0,78)**. Odsetek pacjentów wolnych od choroby inwazyjnej po 48 miesiącach leczenia wynosił 82,7% w grupie leczonej olaparybem, w porównaniu z 75,4% w grupie placebo, osiągając istotność statystyczną i kliniczną (poprawa o 7,3 punktów procentowych; 95% CI: 3,0 - 11,5). Zdarzenia inwazyjne lub zgony odnotowano u 134 pacjentów w grupie olaparybu (14,5%) i 207 pacjentów w grupie placebo (22,6%). Częstość zdarzeń uważanych jako pierwsze zdarzenie inwazyjne była niższa w przypadku olaparybu niż w przypadku placebo (DCO2: 12.07.2021 r.) [5]. Odległy nawrót obejmował 88/134 (65,7%) zdarzeń inwazyjnych w grupie olaparybu i 136/207 (65,7%) w grupie placebo [7].

**Tabela 7. Porównanie terapii olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową, dla czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS) po 36 i 48 miesiącach od rozpoczęcia leczenia [5]\*.**

Punkt końcowy	Grupa badana, olaparyb N=921	Grupa kontrolna, placebo N=915	Poprawa w punktach % [95% CI]*	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej po 36 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, % [95% CI]	86,1%	77,3%	8,8 [5,0; 12,6]	<b>0,58</b> [0,41 - 0,82]	p<0,001
Czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej po 48 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, % [95% CI]	82,7%	75,4%	7,3% [3,0; 11,5]	<b>0,63</b> [0,50 - 0,78]	p<0,05

\* wartości podane w referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka wiąże się z istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawą w:

- czasie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej po 36 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (HR=0,58; 95% CI: 0,41 - 0,82;  $p < 0,001$ );
- czasie przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej po 48 miesiącach od rozpoczęcia leczenia (HR=0,63; 95% CI: 0,50 - 0,78;  $p < 0,05$ );

w momencie odcięcia zbierania danych w 12.07.2021 roku (DCO2).

**Tabela 8. Rodzaj pierwszego zdarzenia inwazyjnego w grupie pacjentów leczonych olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową (DCO2: 12.07.21 r.) [5].**

Zdarzenie	Grupa badana, olaparyb N=921	Grupa kontrolna, placebo N=915	RR/PetoOR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
	Liczba pacjentów (%)*				
<b>Całkowita liczba zdarzeń inwazyjnych</b>	134 (14,5%)	207 (22,6%)	<b>RR=0,64</b> [0,53 – 0,78]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=13</b> [9 – 23]
<b>Zdarzenia odległe</b>	88 (9,6%)	136 (14,9%)	<b>RR=0,64</b> [0,50 – 0,83]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=19</b> [13 – 43]
<b>Odległy nawrót w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN)</b>	24 (2,6%)	38 (4,2%)	RR=0,63 [0,38 – 1,03]	>0,05	-
<b>Zdarzenie odległe bez nawrotu w OUN</b>	64 (6,9%)	98 (10,7%)	<b>RR=0,65</b> [0,48 – 0,88]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=27</b> [16 – 86]
<b>Nawrót regionalny (ipsilateralny)</b>	9 (1,0%)	18 (2,0%)	RR=0,50 [0,23 – 1,08]	>0,05	-
<b>Nawrót miejscowy (ipsilateralny)</b>	9 (1,0%)	12 (1,3%)	RR=0,75 [0,32 – 1,72]	>0,05	-
<b>Kontralateralny inwazyjny rak piersi</b>	15 (1,6%)	18 (2,0%)	RR=0,83 [0,42 – 1,61]	>0,05	-
<b>Drugi pierwotny nowotwór złośliwy</b>	11 (1,2%)	23 (2,5%)	<b>RR=0,48</b> [0,24 – 0,95]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=76</b> [38 – 1 107]
<b>Drugi pierwotny nowotwór złośliwy jajnika</b>	1 (0,1%)	6 (0,7%)	RR=0,17 [0,03 – 1,04]	>0,05	-
<b>Drugi pierwotny nowotwór złośliwy jajowodu</b>	1 (0,1%)	4 (0,4%)	RR=0,25 [0,04 – 1,65]	>0,05	-
<b>Inny drugi pierwotny nowotwór złośliwy</b>	9 (1,0%)	13 (1,4%)	RR=0,69 [0,30 – 1,56]	>0,05	-
<b>Zgony bez wcześniejszego zdarzenia inwazyjnego#</b>	2 (0,2%)	0 (0%)	PetoOR=7,35 [0,46 – 117,58]	>0,05	-

# Dwa zgony bez wcześniejszego zdarzenia IDFS to zatrzymanie akcji serca i przyczyna nieznana; \* wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji; OUN – ośrodkowy układ nerwowy.



Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia:

- zdarzeń inwazyjnych ogółem (RR=0,64; 95% CI: 0,53 - 0,78;  $p < 0,05$ ; NNT=13);
- zdarzeń odległych ogółem (RR=0,64; 95% CI: 0,50 - 0,83;  $p < 0,05$ ; NNT=19);
- zdarzeń odległych bez nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (RR=0,65; 95% CI: 0,48 - 0,88;  $p < 0,05$ ; NNT=27);
- drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (RR=0,48; 95% CI: 0,24 - 0,95;  $p < 0,05$ ; NNT=76) w momencie odcięcia zbierania danych w 12.07.2021 roku (DCO2).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $> 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia:

- odległego nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN);
- nawrotu regionalnego i miejscowego;
- kontralateralnego inwazyjnego raka piersi;
- drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego jajnika i jajowodu lub innego;
- zgonów bez wcześniejszego zdarzenia inwazyjnego;

w momencie odcięcia zbierania danych w 12.07.2021 roku (DCO2).

Analiza podgrup dotycząca czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej ujawniła oszacowane punktowe efekty leczenia dla olaparybu w porównaniu z placebo, które były zgodne z wartościami w całej analizowanej populacji we wszystkich grupach stratyfikacyjnych i wcześniej określonych podgrupach. Badanie OlympiA pierwotnie obejmowało chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi, późniejsza zmiana w protokole umożliwiła włączanie chorych HER2-/HR+, co spowodowało, że odsetek pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi był znacznie wyższy w porównaniu do pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych (HR+). W związku relatywnie niską liczebnością pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych, uzyskane wyniki świadczące o korzyści klinicznej ze stosowania olaparybu w zakresie czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej względem placebo, nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. Niemniej jednak wartość HR w subpopulacji pacjentów z ekspresją receptorów hormonalnych wyniosła 0,68, zatem była zbliżona do wartości HR, wynoszącej 0,62 w subpopulacji z rakiem potrójnie receptorowo ujemnym, co wskazuje, że wszyscy pacjenci korzystają tak samo z leczenia olaparybem niezależnie od czynników stratyfikujących. Korzyść z podawania olaparybu w leczeniu adjuwantowym w porównaniu z placebo obserwowano niezależnie od germlinalnej mutacji *BRCA1* lub *BRCA2*, stanu receptorów hormonalnych, wcześniejszego stosowania pochodnych platyny oraz wcześniejszej chemioterapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej.

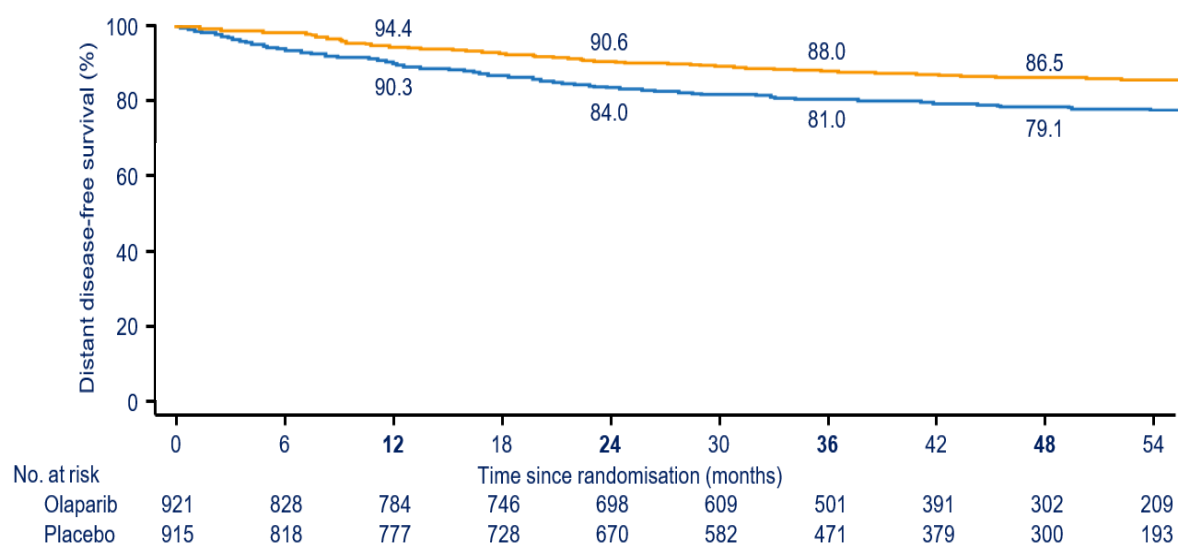
**Tabela 9. Analiza podgrup odnośnie czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS) w grupie pacjentów leczonych olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową (DCO2: 12.07.21 r.) [2], [5]\*.**

Podgrupa	Grupa badana, olaparyb N=921	Grupa kontrolna, placebo N=915	3-letni wskaźnik przeżycia bez choroby inwazyjnej		Stratyfikowany HR dla choroby inwazyjnej lub zgonu
	Liczba pacjentów ze zdarzeniami inwazyjnymi/liczba całkowita pacjentów		Olaparyb, %	Placebo, %	
<b>Wszyscy pacjenci</b>	134/921	207/915	14,5%	22,6%	0,63 (0,50 – 0,78)
<b>Wcześniejsza chemioterapia</b>					
<b>Adjuwantowa</b>	46/461	75/455	9,97%	16,4%	0,62 (0,43 – 0,89)
<b>Neoadjuwantowa</b>	88/460	132/460	19,1%	28,7%	0,62 (0,47 – 0,81)
<b>Wcześniejsza terapia oparta na związkach platyny</b>					
<b>Tak</b>	42/247	51/238	17,0%	21,4%	0,79 (0,52 – 1,19)
<b>Nie</b>	92/674	156/677	13,6%	23,0%	0,58 (0,44 – 0,74)
<b>Status receptora hormonalnego</b>					
<b>HR+ i HER2-</b>	25/168	34/157	14,9%	21,7%	0,68 (0,40 – 1,13)
<b>TNBC</b>	109/751	173/758	14,5%	22,8%	0,62 (0,49 – 0,79)
<b>Mutacja zarodkowa BRCA</b>					
<b>BRCA1</b>	83/579	149/588	14,3%	25,3%	0,53 (0,41 – 0,70)
<b>BRCA2</b>	34/235	44/216	14,5%	20,4%	0,69 (0,44 – 1,08)
<b>BRCA1 i BRCA2</b>	0/2	0/3	NC	NC	NC

\* wartości podane w referencji; TNBC – rak piersi potrójnie receptorowo ujemny; HR+ - rak piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi; HER2- - rak piersi z ujemnym receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2; NC – niemożliwy do obliczenia.

#### Czas przeżycia bez choroby odległej (ang. *Distant Disease-free Survival, DDFS*)

Drugorzędowym punktem końcowym w badaniu o akronimie OlympiA był czas przeżycia bez choroby odległej (ang. *Distant Disease-free Survival, DDFS*), który został oceniony dwukrotnie, w pierwszej analizie pośredniej, z medianą obserwacji 2,5 roku (DCO1: 27.03.2020 r.) oraz w drugiej analizie pośredniej, z medianą obserwacji 3,5 roku (DCO2: 12.07.21 r.). Czas przeżycia bez choroby odległej został zdefiniowany jako okres do udokumentowanego pierwszego odległego nawrotu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.



**Wykres 2. Porównanie terapii olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową – krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez choroby odległej (DDFS) (DCO2: 12.07.21 r.) [5].**

Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez choroby odległej przedstawiają pojawiającą się już w początkowej fazie badania i trwałą separację dla ramienia olaparybu w porównaniu do placebo. W pierwszej analizie pośredniej (dojrzałość danych: 86%) przy medianie okresu obserwacji 2,5 roku, odsetek pacjentów bez choroby odległej po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia wynosił 94,4% w grupie olaparybu i 90,3% w grupie placebo, po 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia – 90,6% w grupie olaparybu i 84,0% w grupie placebo, po 36 miesiącach od rozpoczęcia leczenia - 88,0% w grupie olaparybu i 81,0% w grupie placebo, dając różnicę 7,1 punktów procentowych (95% CI: 3,5 -10,6). Przeżycie bez choroby odległej po 36 miesiącach od rozpoczęcia leczenia było istotnie dłuższe wśród pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej olaparyb niż wśród pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej placebo (HR=0,57, 99,5% CI: 0,39 - 0,83;  $p<0,001$ ) [1], [4]. Zdarzenia choroby odległej zgłoszono u 89 pacjentów w grupie olaparybu (9,7%) i 152 pacjentów w grupie placebo (16,6%). Częstość zdarzeń, uważanych jako zdarzenie odległe, była niższa w przypadku olaparybu niż w przypadku placebo (DCO1: 27.03.2020 r.) [1].

Druga analiza pośrednia (DCO2: 12.07.2021 r.) wykazała, że odsetek pacjentów bez choroby odległej po 48 miesiącach od rozpoczęcia leczenia wynosił 86,5% w grupie olaparybu i 79,1% w grupie placebo, dając różnicę 7,4 punkta procentowego (95% CI: 3,6 - 11,3). Odnotowano istotnie dłuższe przeżycie bez choroby odległej wśród pacjentów z ramienia olaparybu w porównaniu do pacjentów z ramienia placebo (HR: 0,61; 95% CI: 0,48 - 0,77;  $p=0,000421$ ). Zdarzenia choroby odległej zgłoszono u 107 pacjentów w grupie olaparybu (11,6%) i 172 pacjentów w grupie placebo (18,8%). Częstość zdarzeń,

określonych jako zdarzenie odległe, była niższa w przypadku olaparybu niż w przypadku placebo (DCO2: 12.07.2021 r.) [5].

**Tabela 10. Porównanie terapii olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową dla czasu przeżycia bez choroby odległej (DDFS) po 36 i 48 miesiącach od rozpoczęcia leczenia [5]\*.**

Punkt końcowy	Grupa badana, olaparyb N=921	Grupa kontrolna, placebo N=915	Poprawa [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
<b>Przeżycie bez choroby odległej po 36 miesiącach leczenia, % [95% CI]</b>	88,0%	81,0%	7,1% [3,5 – 10,6]	<b>0,57</b> [0,39 - 0,83]	<0,001
<b>Przeżycie bez choroby odległej po 48 miesiącach leczenia, % [95% CI]</b>	86,5%	79,1%	7,4% [3,6 – 11,3]	<b>0,61</b> [0,48 – 0,77]	<0,001

\* wartości podane w referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, wiąże się z istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) poprawą w zakresie:

- czasu przeżycia bez choroby odległej po 36. miesiącach leczenia (HR=0,57; 95% CI: 0,39 - 0,83;  $p < 0,001$ );
- czasu przeżycia bez choroby odległej po 48. miesiącach leczenia (HR=0,61; 95% CI: 0,48, - 0,77;  $p < 0,05$ );

w momencie odcięcia zbierania danych w 12.07.2021 roku (DCO2).

Analiza w podgrupach dotycząca przeżycia bez choroby odległej (DDFS) również ujawniła oszacowane punktowe efekty leczenia dla olaparybu w porównaniu z placebo, które były zgodne z wartościami w całej analizowanej populacji we wszystkich grupach stratyfikacyjnych i wcześniej określonych podgrupach. Podobna sytuacja do opisanego wcześniej punktu końcowego ma miejsce w przypadku podgrupy wyodrębnionej ze względu na status receptora hormonalnego, mutacje *BRCA1* lub *BRCA2*, stanu receptorów hormonalnych, wcześniejszą terapię pochodnymi platyny oraz chemioterapię adjuwantową lub neoadjuwantową. Współczynnik ryzyka (HR) w każdej z omówionych podgrup obejmuje estymację punktową dla czasu przeżycia bez choroby odległej w ogólnej populacji, co oznacza, że leczenie olaparybem działa korzystnie.

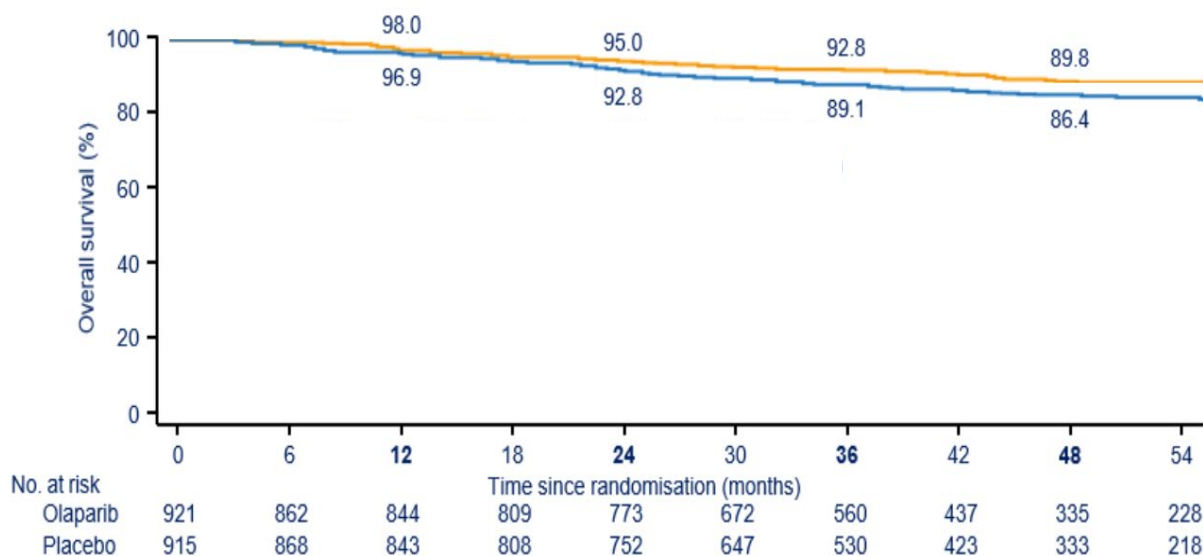
**Tabela 11. Analiza podgrup przeżycia bez choroby odległej (DDFS) w grupie pacjentów leczonych olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową (DCO2: 12.07.21 r.) [2]\*.**

Podgrupa	Grupa badana, olaparyb N=921	Grupa kontrolna, placebo N=915	3-letni wskaźnik przeżycia bez choroby inwazyjnej		Stratyfikowany HR dla choroby inwazyjnej lub zgonu
	Liczba pacjentów ze zdarzeniami inwazyjnymi/liczba całkowita pacjentów		Olaparyb, %	Placebo, %	
<b>Wszyscy pacjenci</b>	107/921	172/915	11,6%	18,8%	0,61 (0,47 – 0,77)
<b>Wcześniejsza chemioterapia</b>					
<b>Adjuwantowa</b>	33/461	59/455	7,2%	12,9%	0,56 (0,36 – 0,85)
<b>Neoadjuwantowa</b>	74/460	113/460	16,1%	24,6%	0,62 (0,46 – 0,83)
<b>Wcześniejsza terapia oparta na związkach platyny</b>					
<b>Tak</b>	36/247	43/238	14,6%	18,1%	0,81 (0,52 – 1,26)
<b>Nie</b>	71/674	129/677	10,5%	19,1%	0,54 (0,40 – 0,72)
<b>Status receptora hormonalnego</b>					
<b>HR+ i HER2-</b>	23/168	31/157	13,7%	19,7%	0,69 (0,40 – 1,18)
<b>TNBC</b>	84/751	141/758	11,2%	18,6%	0,59 (0,45 – 0,77)
<b>Mutacja zarodkowa BRCA</b>					
<b>BRCA1</b>	66/579	118/588	11,4%	20,1%	0,54 (0,40 – 0,73)
<b>BRCA2</b>	28/235	41/216	11,9%	18,9%	0,61 (0,37 – 0,98)
<b>BRCA1 i BRCA2</b>	0/2	0/3	NC	NC	NC

\* wartości podane w referencji; TNBC – rak piersi potrójnie receptorowo ujemny; HR+ - rak piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi; HER2- - rak piersi z ujemnym receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2; NC – niemożliwe do obliczenia.

### Przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival, OS*)

Kolejnym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu o akronimie OlympiA było przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival, OS*), który został oceniony dwukrotnie, w pierwszej analizie pośredniej, z medianą obserwacji 2,5 roku (DCO1: 27.03.2020 r.) oraz w drugiej analizie pośredniej, z medianą obserwacji 3,5 roku (DCO2: 12.07.21 r.). Przeżycie całkowite definiowano jako czas od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.



**Wykres 3. Porównanie terapii olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową – krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) (DCO2: 12.07.21 r.) [5], [7].**

Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego (OS) pokazują trwałą separację dla ramienia olaparybu w porównaniu do placebo dopiero od 24. miesiąca leczenia. W pierwszej analizie pośredniej przy medianie okresu obserwacji 2,5 roku, przeżycie całkowite po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia wynosiło 98,0% w grupie olaparybu i 96,9% w grupie placebo, po 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia – 95,0% w grupie olaparybu i 92,8% w grupie placebo a po 36 miesiącach od rozpoczęcia leczenia – 92,8% w grupie olaparybu i 89,1% w grupie placebo (różnica o 3,8 punktu procentowego; 95% CI: 0,9 - 6,6). Mniej zgonów odnotowano w grupie olaparybu (59, 6,4%) niż w grupie placebo (86, 9,4%), przy współczynniku ryzyka HR=0,68 (99% CI: 0,44 - 1,05; p=0,02) [1], [4]. Główną przyczyną zgonu był rak piersi u 55 pacjentów (93,2%) w grupie leczonej olaparybem oraz u 82 pacjentów (95,3%) w grupie placebo (DCO1: 27.03.20 r.) [1], [5].

Druga analiza pośrednia (DCO2: 12.07.2021 r.) wykazała, że przeżycie całkowite (OS) po 48 miesiącach od rozpoczęcia leczenia wynosiło 89,8% w grupie leczonej olaparybem, w porównaniu z 86,4% w grupie placebo (różnica o 3,4 punktu procentowego; 95% CI: -0,1 - 6,8). Odnotowano istotnie statystycznie

mniej zgonów w grupie leczonej olaparybem (75, 8,1%) niż w grupie placebo (109; 11,9%), przy współczynniku ryzyka  $HR=0,68$  (98,5% CI: 0,47 - 0,97;  $p=0,009$ ) [5], [7]. Główną przyczyną zgonu był rak piersi u 93,3% pacjentów w grupie leczonej olaparybem oraz u 94,5% pacjentów w grupie placebo (DCO2: 12.07.21 r.) [5]. Zgon bez wcześniejszego zdarzenia inwazyjnego zgłoszono u dwóch pacjentów w grupie olaparybu: jednego z zatrzymaniem krążenia i jednego z nieznaną przyczyną [7]. Analiza wskazuje, że rok adjuwantowego leczenia olaparybem wpłynął na redukcję ryzyka zgonu o 32,0% w porównaniu z placebo.

**Tabela 12. Całkowita liczba zgonów w grupie pacjentów leczonych olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową (DCO2: 12.07.21 r.) [5].**

	Grupa badana, Olaparyb	Grupa kontrolna, Placebo	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT [95% CI]^
	Liczba pacjentów (%)*				
<b>Całkowita liczba zgonów #</b>	75/921 (8,1%)	109/915 (11,9%)	RR=0,68 [0,52 - 0,90]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=27</b> [16 - 98]
<b>Zgon z powodu raka piersi ##</b>	70 (93,3%)	103 (94,5%)	RR=0,99 [0,89 - 1,06]	>0,05	-
<b>Zgon z powodu zdarzenia niepożądanego ###¥</b>	2 (2,7%)	4 (3,7%)	RR=0,73 [0,16 - 3,30]	>0,05	-
<b>Inna przyczyna zgonu ###¥¥</b>	3 (4,0%)	2 (1,8%)	RR=2,18 [0,44 - 10,72]	>0,05	-

¥ olaparyb: zatrzymanie akcji serca (n=1), placebo: AML (n=2), rak jajnika (n=1), rak trzustki (n=1); ¥¥ olaparyb: zatorowość płucna (n=1), nieznaną (n=1), zapalenie płuc (n=1), placebo: nieznaną (n=1); # całkowita liczba zgonów w porównaniu do całkowitej liczby pacjentów: grupa badania N=921, grupa kontrolna N=915; ## zgon z powodu raka piersi, zgon z powodu zdarzenia niepożądanego i inna przyczyna zgonu obliczone względem całkowitej liczby zgonów. \* wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka wiąże się z istotnie statystycznie niższym ( $p<0,05$ ) ryzykiem wystąpienia:

- zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (RR=0,68; 95% CI: 0,52 - 0,90;  $p<0,05$ ; NNT=27);

w momencie odcięcia zbierania danych w 12.07.2021 roku (DCO2).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu z powodu raka piersi, zgonu z powodu zdarzenia niepożądanego lub innych przyczyn, w momencie odcięcia zbierania danych w 12.07.2021 roku (DCO2).

**Tabela 13. Analiza podgrup przeżycia całkowitego (OS) w grupie dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową (DCO2: 12.07.21 r.) [2]\*.**

Podgrupa	Grupa badana, olaparyb N=921	Grupa kontrolna, terapia standardowa N=915	HR dla progresji (95% CI)
	Liczba pacjentów ze zdarzeniami inwazyjnymi/liczba całkowita pacjentów (%)		
<b>Wszyscy pacjenci</b>	75/921	109/915	0,68 (0,50 – 0,91)
<b>Wcześniejsza chemioterapia w przerzutowym raku piersi</b>			
<b>Adjuwantowa</b>	22/461	28/455	0,78 (0,44 – 1,36)
<b>Neoadjuwantowa</b>	53/460	81/460	0,64 (0,45 – 0,90)
<b>Status receptora hormonalnego</b>			
<b>HR+/PgR+/HER2-</b>	16/168	17/157	0,90 (0,45 – 1,78)
<b>TNBC</b>	59/751	92/758	0,64 (0,46 – 0,88)
<b>Wcześniejsza terapia oparta na związkach platyny</b>			
<b>Tak</b>	27/247	29/238	0,88 (0,52 – 1,49)
<b>Nie</b>	48/674	80/677	0,60 (0,42 – 0,86)
<b>Typ mutacji w <i>BRCA</i></b>			
<b><i>BRCA1</i></b>	49/579	75/588	0,64 (0,45 – 0,92)
<b><i>BRCA2</i></b>	16/235	28/216	0,52 (0,28 – 0,95)
<b><i>BRCA1/2</i></b>	0/2	0/3	-

\* wartości podane w referencji; TNBC – rak piersi potrójnie receptorowo ujemny; HR+/PgR- - rak piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi.

Korzyść ze stosowania olaparybu w zakresie przeżycia całkowitego obserwowano niezależnie od występowania mutacji *BRCA1/2*, statusu receptora hormonalnego, wcześniejszego stosowania pochodnych platyny oraz wcześniejszego stosowania chemioterapii adjuwantowej w porównaniu z neoadjuwantową. Współczynnik ryzyka w każdej podgrupie obejmuje estymację punktową dla przeżycia całkowitego w ogólnej populacji. Nie było dowodów na statystyczną heterogeniczność efektu leczenia przeżycia całkowitego w analizowanych podgrupach.

#### Ocena zmiany jakości życia pod względem zmęczenia w skali FACIT (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*)

Ocena zmiany jakości życia z powodu zmęczenia była pierwszorzędownym punktem końcowym zgłaszanym przez pacjenta (ang. *Patient-Reported Outcome, PRO*). Ocenę zmiany od wartości początkowej dla wyniku FACIT-zmęczenie (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, Funkcjonalna Ocena Terapii Przewlekłej Choroby-Zmęczenie) przeprowadzono wśród pacjentów, którzy ukończyli neoadjuwantową chemioterapię lub chemioterapię uzupełniającą po 6. i 12. miesiącach od rozpoczęcia leczenia.



System pomiaru FACIT jest obszerną kompilacją pytań, które mierzą jakość życia związaną ze zdrowiem u pacjentów z rakiem i innymi chorobami przewlekłymi. Trzydzieści pytań związanych ze zmęczeniem zostało dodanych do ogólnego kwestionariusza, aby stworzyć skalę FACIT-Fatigue (FACIT-zmęczenie). Odpowiedzi są mierzone na 4-punktowej skali Likerta, zatem łączny wynik waha się od 0 do 52. Wysokie wartości uzyskanych wyników oznaczają mniejsze zmęczenie.

Projekt badania klinicznego OlympiA miał wysoką moc statystyczną (ang. power) do wykrycia 3-punktowej różnicy między ramionami leczenia (93,0-96,0%), przy założeniu odchylenia standardowego 10,9 i kontrolowaniu poziomu  $\alpha$  na poziomie 0,051. Co istotne, 3-punktowa zmiana w porównaniu do wartości początkowej w przypadku olaparybu nie jest istotna klinicznie a samo zmęczenie jest często raportowanym skutkiem ubocznym leczenia. Tak więc, brak istotnej różnicy odnośnie ryzyka wystąpienia zmęczenia potwierdza korzystny profil bezpieczeństwa olaparybu.

U pacjentów po ukończonej chemioterapii neoadjuwantowej nasilenie zmęczenia wynosiło:

- -1,5 (95% CI: -2,2 - -0,7) po 6. miesiącach leczenia w grupie olaparybu;
- -1,5 (95% CI: -2,4 - -0,6) po 12. miesiącach leczenia w grupie olaparybu;
- -0,2 (95% CI: -1,0 - 0,6) po 6. miesiącach podawania placebo;
- 0,0 (95% CI: -0,9 - 0,9) po 12. miesiącach podawania placebo od rozpoczęcia leczenia.

U pacjentów po ukończonej chemioterapii adjuwantowej (uzupełniającej) zmiana nasilenia zmęczenia wynosiła:

- -0,7 (95% CI: -1,4 - 0,1) po 6 miesiącach leczenia w grupie olaparybu;
- -0,8 (95% CI: -1,6 - 0,0) po 12 miesiącach leczenia w grupie olaparybu;
- 0,6 (95% CI: 0,1 - 1,3) po 6 miesiącach podawania placebo;
- 0,5 (95% CI: -0,3 - 1,2) po 12 miesiącach podawania placebo od rozpoczęcia leczenia.

Różnica odnośnie nasilenia zmęczenia pomiędzy pacjentami leczonymi olaparybem a chorymi którym podawano placebo, po ukończonej chemioterapii neoadjuwantowej, wynosiła -1,3 (95% CI: -2,4, 0,2;  $p=0,024$ ) po 6 miesiącach i -1,5 (95% CI: -2,8, -0,2;  $p=0,025$ ) po 12 miesiącach leczenia. Z kolei raportowana różnica pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących olaparyb lub placebo po ukończonej chemioterapii adjuwantowej wynosiła: -1,3 (95% CI: -2,3 - -0,2;  $p=0,017$ ) po 6 miesiącach leczenia i -1,3 (95% CI: -2,4, -0,1;  $p=0,027$ ) po 12 miesiącach leczenia. Powyższe wyniki wskazują, że pacjenci leczeni olaparybem byli istotnie bardziej zmęczeni niż pacjenci którym podawano placebo, ale różnice nie spełniały wcześniej określonego kryterium istotności klinicznej Skali Zmęczenia FACIT. W przypadku wyników raportowanych dla okresów obserwacji 18 lub 24 miesiące nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do wyników dla FACIT-zmęczenie. Po zaprzestaniu leczenia olaparybem nie zaraportowano utrzymującej się toksyczności. Biorąc pod uwagę te wyniki i wnioski z

analizy można stwierdzić że stosowanie olaparybu było ogólnie dobrze tolerowane przez pacjentów [6], [8].

**Tabela 14. Analiza zmiany jakości życia pod względem zmęczenia w skali FACIT w grupie dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową [6], [8]\*.**

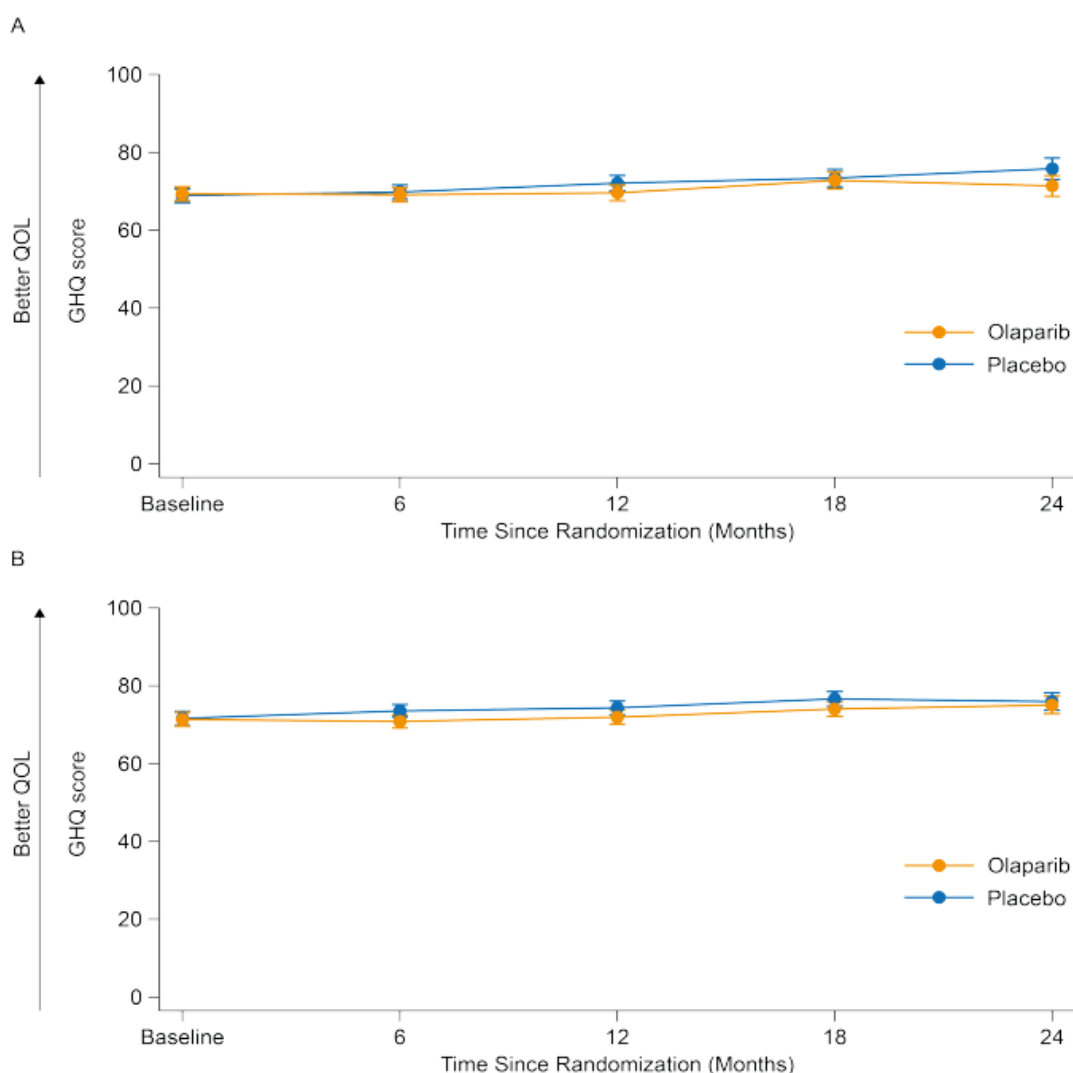
	Grupa badana, olaparyb N=921	Grupa kontrolna, placebo N=915	Różnica [95% CI]	Wartość p
	Zmiana [95% CI]			
<b>Pacjenci po ukończonej chemioterapii neoadjuwantowej</b>				
<b>Po 6 miesiącach leczenia</b>	-1,5 [-2,2 - -0,7]	-0,2 [-1,0 - 0,6]	-1,3 [-2,4 - 0,2]	<0,05
<b>Po 12 miesiącach leczenia</b>	-1,5 [-2,4 - -0,6]	0,0 [-0,9 - 0,9]	-1,5 [-2,8 - -0,2]	<0,05
<b>Pacjenci po ukończonej chemioterapii adjuwantowej</b>				
<b>Po 6 miesiącach leczenia</b>	-0,7 [-1,4 - 0,1]	0,6 [0,1 - 1,3]	-1,3 [-2,3 - -0,2]	<0,05
<b>Po 12 miesiącach leczenia</b>	-0,8 [-1,6 - 0,0]	0,5 [-0,3 - 1,2]	-1,3 [-2,4 - -0,1]	<0,05

\* wartości podane w referencji.

#### Zmiana jakości życia (ang. *Quality of life*, QoL)

Ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *30-item European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*), który uzupełniany był przed rozpoczęciem badania, a następnie w 6. i 12. miesiącu po randomizacji, przez pacjentów, którzy ukończyli chemioterapię neoadjuwantową i adjuwantową (uzupełniającą) [1], [6], [8].

W celu dostarczenia danych przeanalizowano 2-elementową skalę ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHQ) kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Poniżej przedstawiono wykresy średniego wyniku parametru GHQ, według wcześniejszej terapii. Wskazują one, że GHQ nie zmniejszyło się w ciągu 12 miesięcy leczenia olaparybem lub podawania placebo i nieznacznie poprawiło się w obu grupach między 12 a 24 miesiącem od rozpoczęcia leczenia. Klinicznie istotna różnica w skali ogólnego stanu zdrowia/jakości życia byłaby większa niż 10 punktów, a różnica między ramionami leczenia jest klinicznie nieistotna [1].



**Wykres 4. Średni wynik parametru GHQ z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w czasie, w analizowanych grupach. Panel A – pacjenci, którzy ukończyli terapię neoadjuwantową. Panel B - pacjenci, którzy ukończyli terapię adjuwantową (DCO1: 27.03.20 r.) [1].**

U pacjentów po ukończonej chemioterapii neoadjuwantowej odnotowano zmianę od wyjściowego wyniku o:

- -0,2 (95% CI: -2,0 - 1,6) po 6 miesiącach leczenia w grupie olaparybu;
- 0,4 (95% CI: -1,7 - 2,4) po 12 miesiącach leczenia w grupie olaparybu;
- 0,5 (95% CI: -1,3 - 2,4) po 6 miesiącach podawania placebo;
- 2,8 (95% CI: 0,8 - 4,8) po 12 miesiącach podawania placebo od rozpoczęcia leczenia.

U pacjentów po ukończonej chemioterapii adjuwantowej (uzupełniającej) odnotowano zmianę od wyjściowego wyniku o:

- -0,4 (95% CI: -2,1 - 1,3) po 6 miesiącach leczenia w grupie olaparybu;
- 0,7 (95% CI: -1,0 - 2,5) po 12 miesiącach leczenia w grupie olaparybu;

- 2,3 (95% CI: 0,7 – 3,9) po 6 miesiącach podawania placebo;
- 3,3 (95% CI: 1,6 – 5,0) po 12 miesiącach podawania placebo od rozpoczęcia leczenia (DCO1: 27.03.2021 r.) [8].

**Tabela 15. Analiza zmiany jakości życia w grupie dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową (DCO1: 27.03.2021 r.) [8]\*.**

	Grupa badana, olaparyb N=921	Grupa kontrolna, placebo N=915
Zmiana [95% CI]		
<b>Pacjenci po ukończonej chemioterapii neoadjuwantowej</b>		
Po 6 miesiącach leczenia	-0,2 [-2,0 - 1,6]	0,5 [-1,3 - 2,4]
Po 12 miesiącach leczenia	0,4 [-1,7 - 2,4]	2,8 [0,8 - 4,8]
<b>Pacjenci po ukończonej chemioterapii adjuwantowej</b>		
Po 6 miesiącach leczenia	-0,4 [-2,1 - 1,3]	2,3 [0,7 - 3,9]
Po 12 miesiącach leczenia	0,7 [-1,0 - 2,5]	3,3 [1,6 - 5,0]

\* wartości podane w referencji.

Badanie cząstkowe dotyczące wyników zgłaszanych przez pacjenta (PRO) raportowane było oddzielnie [6]. Plan analizy danych raportowanych przez pacjenta pozwala na odrębną analizę w podgrupach leczonych pacjentów i uwzględnia oddzielne analizy dla tych, którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową przed randomizacją do badania. Zmęczenie, pierwszorzędowy punkt końcowy raportowany przez pacjentów, mierzono za pomocą skali FACIT-Zmęczenie a drugorzędowe punkty końcowe raportowane przez pacjentów obejmowały objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty i biegunkę) oraz wiele domen jakości życia, ocenianych za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

Nasilenie zmęczenia było istotnie statystycznie większe u pacjentów leczonych olaparybem niż w grupie przyjmującej placebo po 6 miesiącach terapii (różnica w grupie chemioterapii neoadjuwantowej: -1,3; 95% CI: -2,4; -0,2; p=0,024; różnica w grupie terapii adjuwantowej: -1,3; 95% CI: -2,3; -0,2; p=0,017) i 12. miesiącach leczenia (różnica w grupie chemioterapii neoadjuwantowej: -1,5; 95% CI: -2,8; -0,2; p=0,025; różnica w grupie chemioterapii adjuwantowej: -1,3; 95% CI: -2,4; -0,1; p=0,027); różnice nie spełniały jednak z góry określonego kryterium w skali FACIT-Zmęczenie, wynoszącego  $\geq 3$  punkty.

Nasilenie nudności i wymiotów było większe u pacjentów leczonych olaparybem niż w przypadku tych, którym podawano placebo, z niewielkimi różnicami po 6 miesiącach terapii (pacjenci w grupie chemioterapii neoadjuwantowej: 6,0; 95% CI: 4,0 - 8,0; p<0,001; pacjenci w grupie chemioterapii adjuwantowej: 5,3; 95% CI: 3,4 - 7,2; p<0,001) i 12 miesiącach (pacjenci w grupie chemioterapii

neoadjuwantowej: 6,3; 95% CI: 4,4 - 8,2;  $p < 0,001$ ; pacjenci w grupie chemioterapii adjuwantowej: 4,5; 95% CI: 2,8 - 6,2;  $p < 0,001$ ). W 18. i 24. miesiącu terapii nie odnotowano żadnych różnic [6].

### **5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MUTACJAMI *BRCA1/2*, U KTÓRYCH WYSTĘPUJE HER2-UJEMNY WCZESNY RAK PIERSI WYSOKIEGO RYZYKA, UPRZEDNIO LECZONYCH CHEMIOTERAPIĄ ADJUWANTOWĄ LUB NEOADJUWANTOWĄ**

W pierwszej analizie bezpieczeństwa (DCO1: 27.03.20 r.), z medianą czasu obserwacji wynoszącą 2,5 roku, uwzględniono łącznie 1 815 pacjentów (911 w grupie olaparybu i 904 w grupie placebo). Mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 364 dni w przypadku olaparybu i 365 dni w przypadku placebo, przy czym mediana odsetka zamierzonej dostarczonej dawki wyniosła 94,5% w grupie olaparybu i 98,9% w grupie placebo [1], [7].

Z planowanych 12 miesięcy terapii, 76,1% pacjentów otrzymujących olaparyb w porównaniu z 81,7% pacjentów otrzymujących placebo ukończyło ponad jedenastu miesięcy terapii. W grupie chorych, którym podawano olaparyb, 228 (25,0%) pacjentów wymagało zmniejszenia dawki w porównaniu z 47 (5,2%) w grupie placebo. Przerwy w dawkowaniu trwające co najmniej 3 dni wystąpiły u 405 (44,5%) pacjentów w grupie olaparybu i 279 (30,9%) w grupie placebo [7].

Zdarzenia niepożądane wymagające trwałego odstawienia badanego leku wystąpiły u 98 (10,8%) pacjentów w grupie leczonej olaparybem i u 42 (4,6%) pacjentów z grupy, w której podawano placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia olaparybem były nudności (2,2%), niedokrwistość (1,8%), zmęczenie (1,6%) i zmniejszenie liczby neutrofilii (1,0%). Zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia występujące u więcej niż 1,0% pacjentów w grupie przyjmującej olaparyb to niedokrwistość (8,7%), zmniejszona liczba neutrofilii (4,8%), zmniejszona liczba białych krwinek (3,0%), zmęczenie (1,8%) i limfopenia (1,3%) [1], [4], [5], [7]. U więcej niż 1,0% pacjentów w grupie przyjmującej placebo nie rozwinęły się zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 79 (8,7%) pacjentów, którzy otrzymywali olaparyb i 78 (8,6%), którzy otrzymywali placebo. Zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zgonu były: zatrzymanie akcji serca u jednej pacjentki otrzymującej olaparyb oraz ostra białaczka szpikowa i rak jajnika u jednej pacjentki otrzymującej placebo [7].

Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia, które wystąpiły u co najmniej 10,0% pacjentów w obu grupach przedstawiono w Tabeli 17 a zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia nasilenia w Tabeli 18.

Analiza bezpieczeństwa uwzględniła także zdarzenia niepożądane 1. i 2. stopnia, określane jako łagodne i umiarkowane, jednak nie zostały one uwzględnione w niniejszej analizie. Podsumowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych umieszczono w Tabeli 19, a ogólny profil bezpieczeństwa w Tabeli 21.

**Tabela 16. Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia (występujące z częstością  $\geq 10,0\%$ ) w grupie pacjentów leczonych olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka [7].**

Zdarzenia niepożądane (dowolny stopień)	Grupa badana, olaparyb N=911	Grupa kontrolna, placebo N=904	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
	Liczba pacjentów (%)*				
<b>Nudności</b>	520 (57,1%)	213 (23,6%)	<b>RR=2,42</b> [2,13; 2,76]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=2</b> [2; 3]
<b>Zmęczenie</b>	367 (40,3%)	248 (27,4%)	<b>RR=1,47</b> [1,29; 1,68]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=7</b> [5; 11]
<b>Anemia</b>	215 (23,6%)	35 (3,9%)	<b>RR=6,10</b> [4,33; 8,61]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=5</b> [4; 5]
<b>Wymioty</b>	206 (22,6%)	74 (8,2%)	<b>RR=2,76</b> [2,16; 3,55]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=6</b> [5; 8]
<b>Ból głowy</b>	180 (19,8%)	152 (16,8%)	RR=1,18 [0,97; 1,43]	>0,05	-
<b>Biegunka</b>	160 (17,6%)	124 (13,7%)	<b>RR=1,28</b> [1,03; 1,59]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=25</b> [13; 198]
<b>Obniżenie liczby neutrofilii</b>	147 (16,1%)	59 (6,5%)	<b>RR=2,47</b> [1,86; 3,30]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=10</b> [7; 14]
<b>Obniżenie liczby krwinek białych</b>	144 (15,8%)	52 (5,8%)	<b>RR=2,75</b> [2,03; 3,72]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=9</b> [7; 13]
<b>Zmniejszony apetyt</b>	119 (13,1%)	53 (5,9%)	<b>RR=2,23</b> [1,64; 3,04]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=13</b> [10; 21]
<b>Zaburzenia w odczuwaniu bodźców smakowych</b>	107 (11,7%)	38 (4,2%)	<b>RR=2,79</b> [1,96; 4,00]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=13</b> [9; 19]
<b>Zawroty głowy</b>	104 (11,4%)	66 (7,3%)	<b>RR=1,56</b> [1,17; 2,10]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=24</b> [14; 69]
<b>Ból stawów</b>	84 (9,2%)	115 (12,7%)	<b>RR=0,72</b> [0,56; 0,94]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=29</b> [16; 159]

\* wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, wiąże się z istotnie statystycznie większym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia, w postaci:

- nudności (RR=2,42; 95% CI: 2,13 - 2,76;  $p < 0,05$ ; NNH=2);
- zmęczenia (RR=1,47; 95% CI: 1,29 - 1,68;  $p < 0,05$ ; NNH=7);
- anemii (RR=6,10; 95% CI: 4,33 - 8,61;  $p < 0,05$ ; NNH=5);
- wymiotów (RR=2,76; 95% CI: 2,16 - 3,55;  $p < 0,05$ ; NNH=6);
- biegunki (RR=1,28; 95% CI: 1,03 - 1,59;  $p < 0,05$ ; NNH=25);
- obniżenia liczby neutrofilii (RR=2,47; 1,86 - 3,30;  $p < 0,05$ ; NNH=10);
- obniżenia liczby krwinek białych (RR=2,75; 95% CI: 2,03 - 3,72;  $p < 0,05$ ; NNH=9);

- zmniejszonego apetytu (RR=2,23; 95% CI: 1,64 - 3,04; p<0,05; NNH=13);
  - zaburzeniach w odczuwaniu bodźców smakowych (RR=2,79; 95% CI: 1,96 - 4,00; p<0,05; NNH=13);
  - zawrotów głowy (RR=1,56; 95% CI: 1,17 - 2,10; p<0,05; NNH=24);
- oraz istotnie statystycznie mniejszym (p<0,05) ryzykiem wystąpienia:
- bólu stawów (RR=0,72; 95% CI: 0,56 - 0,94; p<0,05; NNT=29)
- podczas drugiej analizy pośredniej.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy zastosowaniem olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia w postaci bólu głowy podczas drugiej analizy pośredniej.

**Tabela 17. Zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia nasilenia w grupie pacjentów leczonych olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka [7].**

Zdarzenia niepożądane ( $\geq 3$ stopień#)	Grupa badana, olaparyb N=911	Grupa kontrolna, placebo N=904	RR/PetoOR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
	Liczba pacjentów (%)*				
<b>Nudności</b>	7 (0,8%)	0 (0%)	PetoOR=7,38 [1,67 - 32,56]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=130</b> [63 - 291]
<b>Zmęczenie</b>	16 (1,8%)	6 (0,7%)	RR=2,65 [1,07 - 6,53]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=91</b> [44 - 1068]
<b>Anemia</b>	79 (8,7%)	3 (0,3%)	RR=26,13 [8,78 - 78,10]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=11</b> [9 - 15]
<b>Wymioty</b>	6 (0,7%)	0 (0%)	PetoOR=7,37 [1,48 - 36,61]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=151</b> [69 - 427]
<b>Ból głowy</b>	2 (0,2%)	1 (0,1%)	RR=1,98 [0,26 - 15,13]	>0,05	-
<b>Biegunka</b>	3 (0,3%)	3 (0,3%)	RR=0,99 [0,23 - 4,29]	>0,05	-
<b>Obniżenie liczby neutrofilii</b>	45 (4,9%)	7 (0,8%)	RR=6,38 [2,95 - 13,82]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=24</b> [17 - 36]
<b>Obniżenie liczby krwinek białych</b>	27 (3,0%)	3 (0,3%)	RR=8,93 [2,90 - 27,63]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=37</b> [25 - 63]
<b>Zmniejszony apetyt</b>	2 (0,2%)	0 (0%)	PetoOR=7,34 [0,46 - 117,45]	>0,05	-
<b>Zaburzenia w odczuwaniu bodźców smakowych</b>	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
<b>Zawroty głowy</b>	1 (0,1%)	1 (0,1%)	RR=0,99 [0,10 - 9,50]	>0,05	-
<b>Ból stawów</b>	2 (0,2%)	2 (0,2%)	RR=0,99 [0,18 - 5,61]	>0,05	-

\* wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy, na podstawie danych z referencji; # wszystkie wymienione zdarzenia niepożądane są stopnia 3, z wyjątkiem 10 zdarzeń stopnia 4 w grupie olaparybu: 5 zdarzeń związanych ze zmniejszoną liczbą neutrofilii, 4 obejmujące anemię i 1 obejmujące zmęczenie.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi, wysokiego ryzyka, wiąże się z istotnie statystycznie większym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, w postaci:

- nudności (PetoOR=7,38; 95% CI: 1,67 - 32,56;  $p < 0,05$ ; NNH=130);
- zmęczenia (RR=2,65; 95% CI: 1,07 - 6,53;  $p < 0,05$ ; NNH=91);
- anemii (RR=26,13; 95% CI: 8,78 - 78,10;  $p < 0,05$ ; NNH=11);
- wymiotów (PetoOR=7,37; 95% CI: 1,48 - 36,61;  $p < 0,05$ ; NNH=151);
- obniżenia liczby neutrofilii (RR=6,38; 95% CI: 2,95 - 13,81;  $p < 0,05$ ; NNH=24);
- obniżenia liczby krwinek białych (RR=8,93; 95% CI: 2,90 - 27,63;  $p < 0,05$ ; NNH=37);

podczas drugiej analizy pośredniej.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy zastosowaniem olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, w postaci bólu głowy, biegunki, zmniejszonego apetytu, zaburzenia w odczuwaniu bodźców smakowych, zawrotów głowy i bólu stawów, podczas drugiej analizy pośredniej.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 79 pacjentów (8,7%), którzy otrzymywali olaparyb i 76 pacjentów (8,4%), którzy otrzymywali placebo. Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu obejmowały: zapalenie płuc, popromienne zapalenie płuc, zespół mielodysplastyczny, ostrą białaczkę szpikową oraz nowego pierwotnego raka, innego niż zespół mielodysplastyczny lub ostra białaczka szpikowa. Żaden z nich nie występował z większą częstością w grupie leczonej olaparybem niż w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia nasilenia wystąpiły u 221 pacjentów (24,3%) w grupie leczonej olaparybem i u 102 pacjentów (11,3%) w grupie otrzymującej placebo. Zdarzenia niepożądane 4. stopnia nasilenia zgłoszono u 17 pacjentów (1,9%), którzy otrzymywali olaparyb: jeden pacjent miał zarówno anemię 4. stopnia, jak i obniżoną liczbę neutrofilii. W grupie leczonej olaparybem zdarzenia niepożądane stopnia 4. obejmowały obniżenie liczby neutrofilii ( $n=5$ ), niedokrwistość ( $n=4$ ), zmniejszenie liczby limfocytów ( $n=3$ ) oraz ostrą białaczkę szpikową, zaburzenie dwubiegunowe, zmęczenie, gorączkę neutropeniczną, nieprawidłową czynność wątroby i próbę samobójczą (każde z tych działań niepożądanych stwierdzano u pojedynczych pacjentów). W grupie placebo zdarzenia niepożądane 4. stopnia obejmowały depresję ( $n=2$ ) i podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej oraz ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego (stwierdzono u pojedynczych pacjentów). Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego odstawienia leczenia wystąpiły u 90 (9,9%) pacjentów w grupie leczonej olaparybem i u 38 (4,2%) pacjentów w grupie przyjmującej placebo. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, które doprowadziły do przerwania leczenia olaparybem były: nudności (2,0%), niedokrwistość (1,8%), zmęczenie (1,3%) i zmniejszona liczba neutrofilii (1,0%). Nie wystąpiły zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania stosowania placebo [1], [7].



**Tabela 18. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia olaparybem lub placebo w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi, wysokiego ryzyka (DCO1: 27.03.20 r.) [1].**

	Grupa badana, olaparyb N=911	Grupa kontrolna, placebo N=904	RR/PetoOR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
	Liczba pacjentów (%)*				
<b>Dowolne ciężkie zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia</b>	90 (9,9%)	38 (4,2%)	<b>RR=2,35</b> [1,63 - 3,39]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=17</b> [12 - 29]
<b>Nudności</b>	18 (2,0%)	3 (0,3%)	<b>RR=5,95</b> [1,88 - 18,89]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=60</b> [35 - 136]
<b>Anemia</b>	16 (1,8%)	0 (0%)	<b>PetoOR=7,46</b> [2,79 - 19,95]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=56</b> [35 - 92]
<b>Zmęczenie</b>	12 (1,3%)	4 (0,4%)	<b>RR=2,98</b> [1,02 - 8,73]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=114</b> [52 - 6 102]
<b>Obniżenie liczby neutrofilii</b>	9 (1,0%)	1 (0,1%)	<b>RR=8,93</b> [1,47 - 54,47]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=113</b> [56 - 399]
<b>Ból głowy</b>	7 (0,8%)	2 (0,2%)	RR=3,47 [0,82 - 14,68]	>0,05	-
<b>Wymioty</b>	7 (0,8%)	0 (0%)	<b>PetoOR=7,38</b> [1,67 - 32,56]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=130</b> [63 - 291]
<b>Obniżenie liczby białych krwinek</b>	6 (0,7%)	1 (0,1%)	RR=5,95 [0,94 - 37,62]	>0,05	-
<b>Zawroty głowy</b>	2 (0,2%)	3 (0,3%)	RR=0,66 [0,13 - 3,30]	>0,05	-
<b>Zmniejszony apetyt</b>	2 (0,2%)	2 (0,2%)	RR=0,99 [0,18 - 5,61]	>0,05	-
<b>Biegunka</b>	3 (0,3%)	1 (0,1%)	RR=2,98 [0,43 - 20,76]	>0,05	-
<b>Rak piersi</b>	1 (0,1%)	2 (0,2%)	RR=0,50 [0,07 - 3,78]	>0,05	-
<b>Nadwrażliwość na lek</b>	3 (0,3%)	0 (0%)	PetoOR=7,35 [0,76 - 70,74]	>0,05	-
<b>Świąd</b>	3 (0,3%)	0 (0%)	PetoOR=7,35 [0,76 - 70,74]	>0,05	-
<b>Ból brzucha w górnej części</b>	1 (0,1%)	1 (0,1%)	RR=0,99 [0,10 - 9,50]	>0,05	-
<b>Ból stawów</b>	1 (0,1%)	1 (0,1%)	RR=0,99 [0,10 - 9,50]	>0,05	-

\* wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, wiąże się z istotnie statystycznie większym ( $p<0,05$ ) ryzykiem wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii:

- dowolnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia (RR=2,35; 95% CI: 1,63 - 3,39;  $p<0,05$ ; NNH=17);
- nudności (RR=5,95; 95% CI: 1,88 - 18,89;  $p<0,05$ ; NNH=60);
- anemii (PetoOR=7,46; 95% CI: 2,79 - 19,95;  $p<0,05$ ; NNH=56);

- zmęczenia (RR=2,98; 95% CI: 1,02 - 8,73; p<0,05; NNH=114);
- obniżenia liczby neutrofilii (RR=8,93; 95% CI: 1,47 - 54,47; p<0,05; NNH=113);
- wymiotów (PetoOR=7,38; 95% CI: 1,67 - 32,56; p<0,05; NNH=130);

w momencie odcięcia zbierania danych w 27.03.2020 roku (DCO1).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia bólu głowy, obniżonej liczby białych krwinek, zmniejszonego apetytu, biegunki, raka piersi, nadwrażliwości na lek, świądu, bólu brzucha w górnej części i bólu stawów w momencie odcięcia danych w 27.03.2020 (DCO1).

Stwierdzono, że 53 pacjentów (5,8%) w grupie leczonej olaparybem i 8 pacjentów (0,9%) w grupie placebo miało co najmniej jedną transfuzję a 37 pacjentów w grupie leczonej olaparybem (4,1%) miało przeprowadzoną tylko jedną transfuzję [1].

**Tabela 19. Transfuzje krwi w grupie pacjentów leczonych olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, podczas drugiej analizy pośredniej [7].**

	Grupa badana, olaparyb N=911	Grupa kontrolna, placebo N=904	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
	Liczba pacjentów (%)*				
<b>Pacjenci z co najmniej jedną transfuzją</b> - z anemią stopnia $\geq 3$ w trakcie leczenia, - bez anemii stopnia $\geq 3$ w trakcie leczenia	<b>53 (5,8%)</b> - 42 (4,6%) - 11 (1,2%)	<b>8 (0,9%)</b> - 2 (0,2%) - 6 (0,6%)	<b>RR=6,57</b> <b>[3,20 - 13,55]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=20</b> [14 - 29]
<b>Pacjenci z tylko jedną transfuzją</b>	37 (4,1%)	6 (0,7%)	<b>RR=6,12</b> <b>[2,66 - 14,09]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=29</b> [20 - 47]
<b>Pacjenci z dwiema transfuzjami</b>	13 (1,4%)	2 (0,2%)	<b>RR=6,45</b> <b>[1,63 - 25,53]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=82</b> [44 - 229]
<b>Pacjenci z trzema transfuzjami</b>	2 (0,2%)	0 (0%)	Peto OR=7,34 [0,46 - 117,45]	>0,05	-
<b>Pacjenci z pięcioma transfuzjami</b>	1 (0,1%)	0 (0%)	Peto OR=7,33 [0,15 - 369,55]	>0,05	-

\* wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka wiąże się z istotnie statystycznie większym (p<0,05) ryzykiem konieczności przeprowadzenia:

- co najmniej jednej transfuzji krwi (RR=6,57; 95% CI: 3,20 - 13,55; p<0,05; NNH=20);
- jednej transfuzji krwi (RR=6,11; 95% CI: 2,66 - 14,09; p<0,05; NNH=29);
- dwóch transfuzji krwi (RR=6,45; 95% CI: 1,63 - 25,53; p<0,05; NNH=82)

podczas drugiej analizy pośredniej.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka konieczności przeprowadzenia 3 lub 5 transfuzji krwi, w podczas drugiej analizy pośredniej.

**Tabela 20. Ogólny profil bezpieczeństwa w grupie pacjentów leczonych olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka [1], [5], [7].**

	Grupa badana, olaparyb N=911	Grupa kontrolna, placebo N=904	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
	Liczba pacjentów (%)*				
<b>Wszelkie zdarzenia niepożądane</b>	836 (91,8%)	758 (83,8%)	<b>1,09</b> [1,06 - 1,13]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=12</b> [9 - 20]
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>	79 (8,7%)	78 (8,6%)	1,01 [0,75 - 1,35]	>0,05	-
<b>Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu<sup>b</sup></b>	31 (3,4%)	51 (5,6%)	<b>0,60</b> [0,39 - 0,93]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=45</b> [24 - 300]
<b>MDS lub AML</b>	2 (0,2%)	3 (0,3%)	0,66 [0,13 - 3,30]	>0,05	-
<b>Zapalenie płuc<sup>c</sup></b>	9 (1,0%)	12 (1,3%)	0,74 [0,32 - 1,71]	>0,05	-
<b>Nowy pierwotny nowotwór złośliwy</b>	21 (2,3%)	36 (4,0%)	<b>0,58</b> [0,34 - 0,98]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=60</b> [30 - 1349]
<b>Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia</b>	223 (24,5%)	102 (11,3%)	<b>2,17</b> [1,75 - 2,69]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=7</b> [5 - 10]
<b>Zdarzenia niepożądane 4 stopnia</b>	17 (1,9%)	4 (0,4%)	<b>4,22</b> [1,50 - 11,92]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=70</b> [38 - 205]
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego odstawienia leczenia<sup>d</sup></b>	98 (10,8%)	42 (4,6%)	<b>2,32</b> [1,64 - 3,28]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=16</b> [11 - 26]
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki</b>	228 (25,0%)	47 (5,2%)	<b>4,81</b> [3,57 - 6,50]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=5</b> [4 - 5]
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu<sup>e</sup></b>	1 (0,1%)	2 (0,2%)	0,50 [0,07 - 3,78]	>0,05	-

MDS – zespół mielodysplastyczny; AML – ostra białaczka szpikowa; \* wartości podane w referencji; ^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji. <sup>a</sup> obejmuje zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w dniu lub po dacie pierwszej dawki i do 30 dni włącznie po dacie ostatniej dawki badanego leku; <sup>b</sup> obejmuje zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu, które wystąpiły w dowolnym dniu po pierwszej dawce olaparybu lub placebo. Jeden pacjent w grupie olaparybu miał zarówno zapalenie płuc, jak i nowy pierwotny inwazyjny rak piersi i jest zaliczany zarówno do kategorii zapalenia płuc, jak i nowego pierwotnego raka; <sup>c</sup> w grupie olaparybu siedmiu pacjentów miało zapalenie płuc, a dwóch pacjentów miało zapalenie płuc wywołane promieniowaniem. W grupie placebo ośmiu pacjentów miało zapalenie płuc, a czterech pacjentów miało zapalenie płuc wywołane promieniowaniem; <sup>d</sup> najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów i które doprowadziły do przerwania leczenia olaparybem, były nudności (2,1%), niedokrwistość (1,8%), zmęczenie (1,5%) i zmniejszona liczba neutrofilii (1,0%); u co najmniej 1% pacjentów nie wystąpiły żadne zdarzenia niepożądane, które doprowadziłyby do przerwania przyjmowania placebo; <sup>e</sup> działania niepożądane prowadzące do zgonu to zatrzymanie krążenia (olaparyb, n=1), AML (placebo, n=1) i rak jajnika (placebo, n=1).

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, wiąże się z **istotnie statystycznie większym (p<0,05) ryzykiem wystąpienia:**

- wszelkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,09; 95% CI: 1,06 - 1,13; p<0,05; NNH=12);
- zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia (RR=2,17; 95% CI: 1,75 - 2,69; p<0,05; NNH=7);
- zdarzeń niepożądanych 4 stopnia (RR=4,22; 95% CI: 1,50 - 11,92; p<0,05; NNH=70);

- zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego odstawienia leczenia (RR=2,32; 95% CI: 1,64 - 3,28; p<0,05; NNH=16);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki (RR=4,81; 95% CI: 3,57 - 6,50; NNH=5);  
oraz **istotnie statystycznie mniejszym (p<0,05) ryzykiem wystąpienia:**
- zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (RR=0,60; 95% CI: 0,39 - 0,93; p<0,05; NNT=45);
- nowego pierwotnego nowotworu złośliwego (RR=0,58; 95% CI: 0,34 - 0,98; p<0,05; NNT=60);  
podczas drugiej analizy pośredniej.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (w tym: zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej, zapalenia płuc, nowego raka pierwotnego) i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu podczas drugiej analizy pośredniej.

Podczas przeszukiwania baz danych odnaleziono także abstrakty konferencyjne dotyczące wyników skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa badania o akronimie OlympiA [2]-[6]. Dane z abstraktów cechują się z definicji niższą wiarygodnością od danych z publikacji, stąd pozyskane z nich wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 21. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa z abstraktów konferencyjnych dotyczących badania o akronimie OlympiA [2]-[6].**

Referencja	Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa
[2]	Brak nowych danych
[3]	Brak nowych danych
[4]	Brak nowych danych
[5]	<u>Brak nowych danych</u>
[6]	<p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p>- nasilenie nudności i wymiotów było większe u pacjentów leczonych olaparybem niż placebo z niewielkimi różnicami po 6 miesiącach (NAC: 6,0 [95% CI, 4,0 - 8,0], p&lt;0,001; AC: 5,3 [95% CI, 3,4 - 7,2], p&lt;0,001) i 12 miesiącach leczenia (NAC: 6,3 [95% CI, 4,4 - 8,2], p&lt;0,001; AC: 4,5 [95% CI, 2,8 - 6,2], p&lt;0,001). Nie odnotowano różnic w 18 i 24 miesiącu leczenia.</p>

NAC – chemioterapia neoadjuwantowa; AC – chemioterapia adjuwantowa.

### **5.1.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MUTACJAMI *BRCA1/2*, U KTÓRYCH WYSTĘPUJE HER2-UJEMNY WCZESNY RAK PIERSI WYSOKIEGO RYZYKA, UPRZEDNIO LECZONYCH CHEMIOTERAPIĄ ADJUWANTOWĄ LUB NEOADJUWANTOWĄ**

Wyniki badania o akronimie OlympiA [1]-[9] wykazały, że stosowanie olaparybu w dawce 300 mg/2 razy na dobę w monoterapii w porównaniu z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową wiązało się z:

- istotnie statystycznie i klinicznie dłuższym 4-letnim przeżyciem wolnym od choroby inwazyjnej (HR=0,63; 95% CI: 0,50 - 0,78;  $p<0,001$ ). Odsetek pacjentów żyjących i wolnych od choroby inwazyjnej po 4 latach od rozpoczęcia leczenia wynosił 82,7% w grupie olaparybu i 75,4% w grupie placebo (poprawa o 7,3 punktu procentowego; 95% CI: 3,0% - 11,5%) [5];
- istotnie statystycznym i klinicznie dłuższym 4-letnim przeżyciem bez choroby odległej (HR=0,61; 95% CI: 0,48 - 0,77;  $p<0,001$ ). Przeżycie bez choroby odległej po 4 latach od rozpoczęcia leczenia wyniosło 86,5% w grupie olaparybu i 79,1% w grupie placebo (różnica o 7,4 punktów procentowych; 95% CI: 3,6% - 11,3%) [5];
- istotnie statystycznie i klinicznie dłuższym 4-letnim przeżyciem całkowitym i mniejszym ryzykiem zgonu (HR=0,68; 98,5% CI: 0,47 - 0,97;  $p=0,009$ ). Przeżycie całkowite po 4 latach od rozpoczęcia leczenia wyniosło 89,8% w grupie olaparybu i 86,4% w grupie placebo (różnica o 3,4 punktu procentowego; 95% CI: -0,1% - 6,8%) [5].

W odniesieniu do jakości życia (QoL), mierzonej za pomocą parametru ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHQ) z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wykazano brak istotnej klinicznie różnicy między grupami w ciągu 12. miesięcy leczenia i nieznaczną poprawę w obu grupach między 12. a 24. miesiącem leczenia, co przy dłuższej ekspozycji pacjentów na olaparyb wskazuje, że obciążenie aktywnym leczeniem nie wpłynęło na pogorszenie jakości życia chorych.

Olaparyb osiągnął ogólnie dobry stopień tolerancji a pojawiające się zdarzenia niepożądane (głównie 1. lub 2. stopnia) były zgodne ze znanymi skutkami ubocznymi leczenia olaparybem, bez nadmiernych ciężkich zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu. Jedynym działaniem toksycznym stopnia 3., które wystąpiło u ponad 5,0% pacjentów, była anemia (8,7%), która rzadko prowadziła do transfuzji. Ciężkie zdarzenia niepożądane nie występowały częściej w przypadku olaparybu niż w przypadku placebo. Chociaż inhibitory PARP są lekami oddziałującymi z DNA i mają

potencjał do wywoływania mutacji w DNA i złośliwych stanów hematologicznych, częstość występowania zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej nie była zwiększona przez stosowanie olaparybu.

**Podsumowując, badanie o akronimie OlympiA wykazało, że adjuwantowe leczenie olaparybem, po zakończeniu leczenia miejscowego i neoadjuwantowej lub adjuwantowej chemioterapii z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów, może znacząco wydłużyć przeżycie wolne od choroby inwazyjnej lub odległej i zmniejszyć ryzyko nawrotu u pacjentów z HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, posiadających germinalne mutacje *BRCA1* lub *BRCA2*, patogenne lub prawdopodobnie patogenne.**

## **5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM PIERSI – BADANIE O AKRONIMIE OLYMPIAD**

Badanie o akronimie OlympiAD (NCT02000622) było międzynarodowym, randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy, zawierającym bezpośrednie porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pomiędzy interwencją wnioskowaną – olaparybem a standardowym leczeniem opartym na lekach cytotoksycznych (chemioterapią jednolekową: erybuliną, kapecytabiną lub winorelbiną) u pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi oraz mutacjami germinálnymi *BRCA1/2*.

Do badania kwalifikowano pacjentów z przerzutowym, HER2-ujemnym rakiem piersi, wykazującym lub nie ekspresję receptorów hormonalnych (ER+/PgR+ lub ER-/PgR-), z patogenną lub prawdopodobnie patogenną germinálną mutacją w genach *BRCA1/2*, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż 2 schematy chemioterapii w leczeniu stadium przerzutowego raka piersi oraz otrzymywali leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe lub leczenie w stadium przerzutowym (nie więcej niż 2 schematy chemioterapii dla stadium przerzutowego) oparte na antracyklinach (jeśli nie było przeciwwskazane) i taksanach. Pacjenci z rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów hormonalnych zostali włączeni do badania, jeśli otrzymywali wcześniej co najmniej jeden schemat hormonoterapii w ramach leczenia adjuwantowego lub leczenia raka przerzutowego, w czasie, którego wystąpiła progresja choroby lub cierpią na chorobę, którą lekarz prowadzący uważa za nieodpowiednią do leczenia hormonalnego [10], [11], [12].

Łącznie 302 pacjenci zostali losowo przydzieleni, w stosunku 2:1, do grupy:

- badanej (N=205), otrzymującej olaparyb w dawce 300 mg/2 razy na dobę (2 tabletki po 150 mg każda);
- kontrolnej (N=97), otrzymującej standardową chemioterapię z jednym z trzech schematów leczenia:
  - kapecytabiną, podawaną doustnie w dawce 2 500 mg/m<sup>2</sup> dziennie (podzielone na dwie dawki), przez 14 dni, powtarzaną co 21 dni;
  - erybuliną, podawaną dożylnie w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu leczenia, powtarzaną co 21 dni;
  - winorelbiną, podawaną dożylnie w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu leczenia, powtarzaną co 21 dni [10].

Przydzielone leczenie kontynuowano aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych.

Podsumowanie metodologii zidentyfikowanego badania RCT przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 22. Opis metodyki badania OlympiAD [10]-[27].**

Opis metodyki badania	Badanie o akronimie OlympiAD [10]-[27]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie III fazy, otwarte, wieloośrodkowe, z randomizacją (randomizacja ze stratyfikacją), typu IIA <sup>^</sup> ( <i>superiority</i> ).
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli pacjenci z mutacją w linii germinalnej <i>BRCA</i>, przerzutowym rakiem HER2-ujemnym, którzy otrzymali nie więcej niż dwa poprzednie schematy chemioterapii w przypadku choroby przerzutowej, N=302.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- udzielenie świadomej zgody przed jakimikolwiek procedurami specyficznymi dla badania;</li> <li>- pacjenci płci żeńskiej lub męskiej muszą mieć ukończone 18 lat;</li> <li>- histologicznie potwierdzony pierwotny inwazyjny gruczolakorak piersi bez przerzutów, który jest jednym z dwóch fenotypów;</li> <li>- udokumentowana mutacja w genach <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, która jest uważana za patogenną lub prawdopodobnie patogenną;</li> <li>- pacjenci muszą być leczeni antracykliną (np. dokсорubicyną, epirubicyną) i taksanem (np. paklitaksel, docetaksel) w leczeniu uzupełniającym lub przerzutowym;</li> <li>- pacjenci, którzy otrzymywali platynę (cisplatynę lub karboplatinę, w monoterapii lub w skojarzeniu) z powodu zaawansowanego raka piersi, kwalifikują się do udziału w badaniu pod warunkiem, że nie ma dowodów na progresję choroby podczas chemioterapii pochodnymi platyny;</li> <li>- pacjenci, którzy otrzymywali pochodne platyny jako potencjalnie leczenie wcześniejszego raka (np. raka jajnika) lub jako leczenie uzupełniające/neoadjuwantowe raka piersi, kwalifikują się, pod warunkiem, że od ostatniej dawki leczenia opartego na pochodnych platyny do randomizacji upłynęło co najmniej 12 miesięcy;</li> <li>- pacjenci z chorobą z dodatnim wynikiem receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych muszą być poddani przynajmniej jednej terapii hormonalnej (adjuwantowej lub z przerzutami) i mieć progresję lub cierpią na chorobę, którą lekarz prowadzący uważa za nieodpowiednią do leczenia hormonalnego.</li> </ul>
<b>Grupa badana</b>	Olaparyb w dawce 300 mg/2 razy na dobę; N=205. Dawkowanie zgodne z ChPL Lynparza [63]
<b>Grupa kontrolna</b>	Standardowa terapia (N=97) jednym z trzech schematów chemioterapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>- kapecytabina podawana doustnie w dawce 2500 mg/m<sup>2</sup> codziennie (podzielone na dwie dawki) przez 14 dni, powtarzane co 21 dni;</li> <li>- erybulina podawana dożylnie w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu, powtarzana co 21 dni;</li> <li>- winorelbina podawana dożylnie w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu, powtarzana co 21 dni.</li> </ul>
<b>Okres leczenia/obserwacji</b>	<p><u>Okres leczenia:</u> <u>Przydzielone leczenie kontynuowano aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych efektów toksycznych.</u></p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w grupie leczonej olaparybem 14,5 miesiąca (zakres: 2,1 - 29,5),</li> <li>- w grupie standardowej terapii 14,1 miesiąca (zakres: 0 - 28,2).</li> </ul>
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie całkowite (OS);</li> <li>- czas od randomizacji do drugiego zdarzenia progresji lub zgonu (PFS2);</li> <li>- wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR);</li> <li>- jakość życia związana ze zdrowiem (HR-QoL);</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>Metodyka oceny punktów końcowych</b>	Jeśli wykazano istotność statystyczną przeżycia bez progresji, czas do drugiego zdarzenia progresji lub zgonu po pierwszym zdarzeniu progresji porównywano między grupami za pomocą stratyfikowanego testu log-rank i hierarchicznej strategii wielokrotnych testów. Jeśli wykazano istotność statystyczną czasu do drugiego



Opis metodyki badania	Badanie o akronimie OlympiAD [10]-[27]
	<p>zdarzenia progresji lub zgonu po pierwszym zdarzeniu progresji, porównywano przeżycie całkowite między grupami za pomocą stratyfikowanego testu log-rank. Średnią zmianę wyniku QLQ-C30 w stosunku do wartości wyjściowej we wszystkich punktach czasowych analizowano za pomocą modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów. Do porównania czasu z klinicznie istotnym zmniejszeniem wyniku QLQ-C30 między dwiema grupami terapeutycznymi zastosowano krzywe Kaplana-Meiera i podano wartość „p” uzyskaną z tego porównania.</p>
<p><b>Przyjęta wielkość próby i sposób raportowania wyników dla punktów końcowych</b></p>	<p>Ustalono, że łącznie 230 przypadków przeżycia wolnego od progresji choroby dałoby badaniu 90% moc (przy dwustronnym poziomie istotności 5%), aby wykazać statystycznie istotną różnicę w przeżyciu bez progresji między grupą leczoną olaparybem a grupą standardowej chemioterapii, z odpowiednim współczynnikiem ryzyka progresji choroby lub zgonu wynoszącym 0,635. Dane dotyczące skuteczności analizowano zgodnie z zamiarem leczenia, a bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przydzielonego leczenia. Pierwotna analiza przeżycia wolnego od progresji została oparta na ślepej, niezależnej ocenie centralnej i została przeprowadzona za pomocą stratyfikowanego testu log-rank. Do wygenerowania krzywych czasu do zdarzenia wykorzystano metodę Kaplana-Meiera, z których obliczono mediany. W celu porównania krzywych Kaplana-Meiera w dwóch leczonych grupach zastosowano test log-rank (stratyfikowany w zależności od statusu receptorów hormonalnych i wcześniejszego zastosowania chemioterapii) i podano wartość „p” uzyskaną z tego porównania. Współczynniki ryzyka i przedziały ufności oszacowano na podstawie testu log-rank.</p>

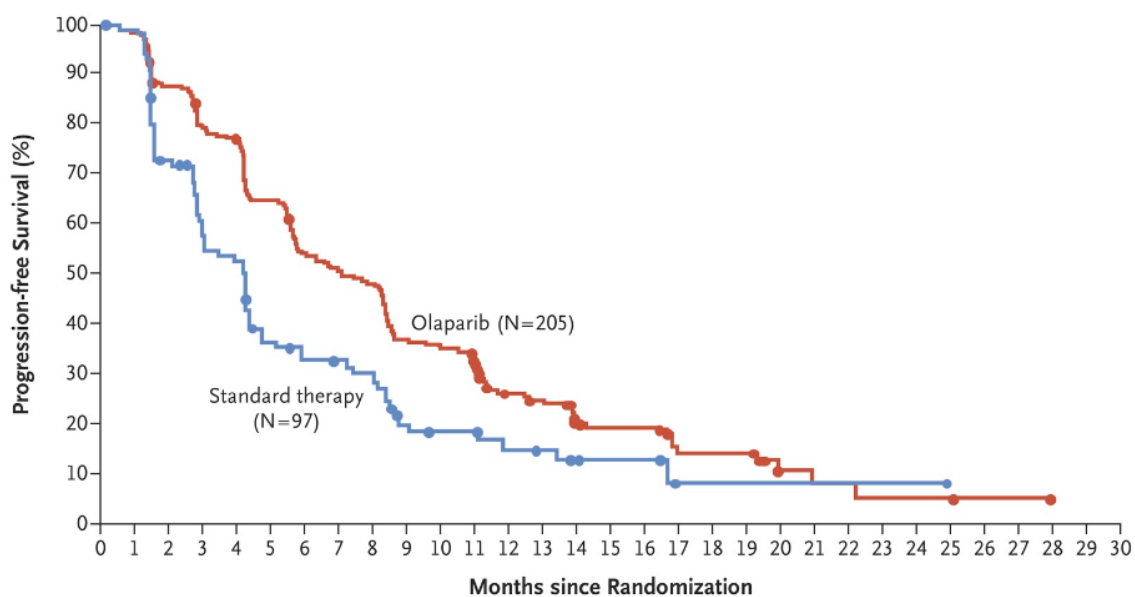
W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki badania OlympiAD pochodzące z pełnotekstowych publikacji [10]-[13] (z uwzględnieniem suplementów i protokołu badania), abstraktów konferencyjnych [14]-[25] oraz rejestrów badań klinicznych [26], [27].

Szczegółową charakterystykę pacjentów zakwalifikowanych do badania OlympiAD oraz opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu przedstawiono w Aneksie w rozdziale 14.4. i 14.13.

### 5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MUTACJAMI *BRCA1/2*, U KTÓRYCH WYSTĘPUJE HER2-UJEMNY MIEJSCOWO ZAAWANSOWANY LUB PRZERZUTOWY RAK PIERSI, KTÓRZY WCZEŚNIEJ OTRZYMYWALI CHEMIOTERAPIĘ W RAMACH LECZENIA NEOADJUWANTOWEGO LUB Z POWODU CHOROBY ROZSIANEJ

#### Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression-Free Survival*, PFS)

Ten pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano po tym jak u 234 z 302 pacjentów (dojrzałość danych 77,5%) wystąpiła progresja choroby (oceniana przez niezależną, centralną komisję) lub zgon. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,5 miesiąca (zakres: 2,1 - 29,5) w grupie leczonej olaparybem i 14,1 miesiąca (zakres: 0 - 28,2) w grupie standardowej chemioterapii [10]. Czas przeżycia wolny od progresji choroby definiowano jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji choroby radiologicznej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. **Ze względu na duże zróżnicowanie terapii w ramieniu komparatora niemożliwe było przeprowadzenie badania z zaślepieniem, dlatego do oceny punktów końcowych, w celu zminimalizowania ryzyka błędu systematycznego, wybrano niezależną komisję a nie badacza.**



#### No. at Risk

Olaparib	205	201	177	159	154	129	107	100	94	73	69	61	40	36	23	21	21	11	11	11	4	3	3	2	2	1	1	1	0	
Standard therapy	97	88	63	46	44	29	25	24	21	13	11	11	8	7	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0

**Wykres 5. Porównanie terapii olaparybem względem chemioterapii standardowej, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozlanej – krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) (DCO1: 09.12.2016 r.) [10].**

Zaobserwowano wczesne i utrzymujące się rozdzielanie krzywych Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla ramienia olaparybu i chemioterapii standardowej aż do 21. miesiąca od randomizacji. W momencie przeprowadzania pierwszej analizy, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była znacznie dłuższa w grupie leczonej olaparybem niż w grupie standardowej chemioterapii (7,0 miesięcy vs. 4,2 miesiąca; HR=0,58; 95% CI: 0,43 - 0,80;  $p<0,001$ ) (DCO1: 09.12.2016 r.) [10], [15].

Wyniki przeżycia wolnego od progresji choroby, które były oparte na ocenie badacza, były zgodne z wynikami opartymi na niezależnej, zaślepionej ocenie centralnej; na podstawie oceny badacza mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 7,8 miesiąca w grupie olaparybu i 3,8 miesiąca w grupie chemioterapii standardowej (HR=0,50; 95% CI: 0,36 - 0,68;  $p<0,001$ ). Analiza wrażliwości, wykluczająca 6 pacjentów z grupy terapii standardowej, którzy nie otrzymali przypisanego leczenia, również dała podobne wyniki (HR=0,58; 95% CI: 0,43 - 0,80;  $p<0,001$ ) (DCO1: 09.12.2016 r.) [10].

**Tabela 23. Analiza w podgrupach przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozianej (DCO1: 09.12.2016 r.) [10]\*.**

Podgrupa	Grupa badana, Olaparyb, N=205	Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa, N=97	HR dla progresji [95% CI]
	Liczba pacjentów ze zdarzeniami inwazyjnymi/liczba całkowita pacjentów (%)		
<b>Wszyscy pacjenci</b>	163/205 (79,5%)	71/97 (73,2%)	0,58 [0,43 - 0,80]
<b>Wcześniejsza chemioterapia w przerzutowym raku piersi</b>			
<b>Tak</b>	119/146 (81,5%)	51/69 (73,9%)	0,65 [0,47 - 0,91]
<b>Nie</b>	44/59 (74,6%)	20/28 (71,4%)	0,56 [0,34 - 0,98]
<b>Status receptora hormonalnego</b>			
<b>HR+ /PgR+</b>	82/103 (79,6%)	31/49 (63,3%)	0,82 [0,55 - 1,26]
<b>TNBC</b>	81/102 (79,4%)	40/48 (83,3%)	0,43 [0,29 - 0,63]
<b>Wcześniejsza terapia oparta na związkach platyny</b>			
<b>Tak</b>	50/60 (83,3%)	21/26 (80,8%)	0,67 [0,41 - 1,14]
<b>Nie</b>	113/145 (77,9%)	50/71 (70,4%)	0,60 [0,43 - 0,84]
<b>Mierzalna choroba</b>			
<b>Tak</b>	139/165 (84,2%)	56/72 (77,8%)	0,58 [0,43 - 0,80]
<b>Nie</b>	24/40 (60,0%)	15/25 (60,0%)	0,57 [0,30 - 1,12]
<b>Progresja choroby w momencie randomizacji</b>			
<b>Tak</b>	127/159 (79,9%)	53/73 (72,6%)	0,60 [0,43 - 0,83]
<b>Nie</b>	36/46 (78,3%)	18/24 (75,0%)	0,72 [0,41 - 1,30]
<b>Typ mutacji w <i>BRCA</i></b>			
<b>BRCA1</b>	94/114 (82,5%)	41/50 (82,0%)	0,54 [0,37 - 0,79]
<b>BRCA2</b>	64/84 (76,2%)	30/45 (66,7%)	0,68 [0,45 - 1,07]
<b>Wiek</b>			
<b>&lt;65 lat</b>	154/194 (79,4%)	67/93 (72,0%)	0,66 [0,49 - 0,88]
<b>≥65 lat</b>	9/11 (81,8%)	4/4 (100%)	Nie obliczone
<b>Region</b>			
<b>Azja</b>	46/59 (78,0%)	21/28 (75,0%)	0,57 [0,34 - 0,97]
<b>Europa</b>	77/97 (79,4%)	34/35 (75,6%)	0,71 [0,48 - 1,08]
<b>Ameryka Północna i Południowa</b>	40/49 (81,6%)	16/24 (66,7%)	0,39 [0,22 - 0,73]
<b>Rasa</b>			
<b>Biała</b>	109/134 (81,3%)	47/63 (74,6%)	0,67 [0,48 - 0,95]
<b>Inna</b>	54/71 (76,1%)	23/34 (70,6%)	0,51 [0,32 - 0,85]

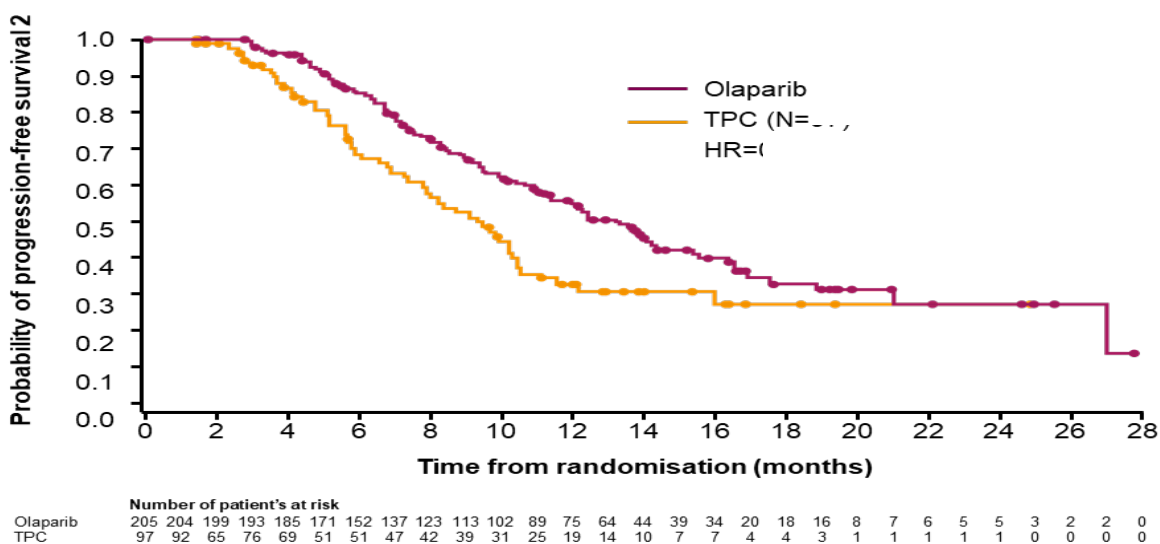
\* wartości podane w referencji; TNBC – rak piersi potrójnie receptorowo ujemny; HR+ - rak piersi z dodatnimi receptorami hormonalnymi.

Badanie OlympiAD nie miało wystarczającej mocy, aby wykazać różnice między olaparybem a chemioterapią standardową w podgrupach wyodrębnionych ze względu na cechy demograficzne i kliniczne, ale ogólny test interakcji przeżycia wolnego od progresji choroby wykazał, że efekt leczenia jest podobny we wszystkich wstępnie określonych podgrupach ( $p=0,1933$ ). Odsetek pacjentów

wyodrębnionych ze względu na status receptorów hormonalnych był zbyt mały, aby mówić o istotnym statystycznie efekcie leczenia. Współczynnik ryzyka w każdej z omówionych podgrup jest mniejszy niż 1,0, co wskazuje na korzyści z leczenia olaparybem. Nie stwierdzono statystycznej heterogeniczności efektu leczenia w podgrupach. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była dłuższa w grupie leczonej olaparybem niż w grupie chemioterapii standardowej w subpopulacji z *BRCA1*: 5,6 vs 3,0 miesięcy i *BRCA2*: 9,0 vs 4,2 miesięcy [20]. Należy także dodać, że wszyscy pacjenci korzystają tak samo z leczenia olaparybem niezależnie od czynników stratyfikujących. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku podgrupy wyodrębnionej ze względu na wcześniejszą terapią opartą na pochodnych platyny i z mutacją *BRCA1* lub *BRCA2*.

Czas do wystąpienia drugiej progresji choroby (ang. *Time to Second Objective Disease Progression, PFS2*)

Czas do wystąpienia drugiej progresji choroby (ang. *Time to Second Objective Disease Progression, PFS2*), na podstawie oceny badacza, był wstępnie zdefiniowany jako drugorzędowy punkt końcowy. Czas do wystąpienia drugiej progresji choroby definiowano jako obiektywną progresję radiologiczną, objawową lub zgon. Czas do wystąpienia drugiej progresji choroby był oceniany przy pierwszej analizie pośredniej (DCO1: 09.12.2016 r.), kiedy mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,5 miesiąca (zakres: 2,1 – 29,5) w grupie olaparybu i 14,1 miesiąca (zakres: 0 – 28,2) w grupie standardowej chemioterapii [10].



**Wykres 6. Porównanie terapii olaparybem względem chemioterapii standardowej, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozianej – krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia drugiej progresji choroby (PFS2) (DCO1: 09.12.2016 r.) [10].**

Zaobserwowano separację krzywych Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia drugiej progresji choroby dla ramienia olaparybu i chemioterapii standardowej od 3. do 21. miesiąca od randomizacji. Po 12. miesiącach leczenia 25,9% pacjentów w grupie leczonej olaparybem i 15,0% pacjentów w grupie standardowej chemioterapii nie miało progresji choroby ani nie zmarło. W czasie analizy 157 z 302 pacjentów (52,0%) doświadczyło drugiej progresji lub zmarło po pierwszym wystąpieniu progresji. Mediana czasu do drugiej progresji choroby lub zgonu po pierwszym zdarzeniu była istotna statystycznie na korzyść olaparybu, wykazując ciągłą stałą korzyść leczenia olaparybem po pierwszej progresji [10], [15].

Czas do wystąpienia drugiej progresji choroby pozwala klinicyście sprawdzić, czy działanie leku utrzymuje się po początkowej progresji i co ważne, pozwala ocenić, czy badana terapia negatywnie wpływa na odpowiedź na kolejne terapie, być może poprzez adaptację profilu lekooporności guza. W związku z tym Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*) zaleciła, aby w badaniach onkologicznych, w których dostępny jest wynik czasu do wystąpienia drugiej progresji choroby, był on wykorzystywany w celu dostarczenia dalszych dowodów potwierdzających wartość leku, jeśli dostarczenie pozytywnych danych dotyczących przeżycia całkowitego nie zostanie uznane za wykonalne.

Dlatego też znacząca korzyść w zakresie czasu do wystąpienia drugiej progresji choroby obserwowana w badaniu OlympiAD oznacza, że pacjenci otrzymujący olaparyb mają dłuższy czas do drugiej progresji choroby w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię standardową. Dane dotyczące czasu do wystąpienia drugiej progresji choroby pokazują, że korzyści płynące ze stosowania olaparybu są obserwowane po początkowej progresji i utrzymują się do następnej linii leczenia.

**Tabela 24. Porównanie terapii olaparybem względem chemioterapii standardowej, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozianej – czas do wystąpienia drugiej progresji choroby (PFS2) (DCO1: 09.12.2016 r.) [10]\*.**

	Grupa badana, olaparyb N=205	Grupa kontrolna, standardowa chemioterapia N=97	HR [95% CI]	Wartość p
<b>Czas do wystąpienia drugiej progresji choroby, mediana [miesiące]</b>	13,2	9,3	<b>0,57</b> [0,40 – 0,83]	<b>0,003</b>

\* wartości podane w referencji.

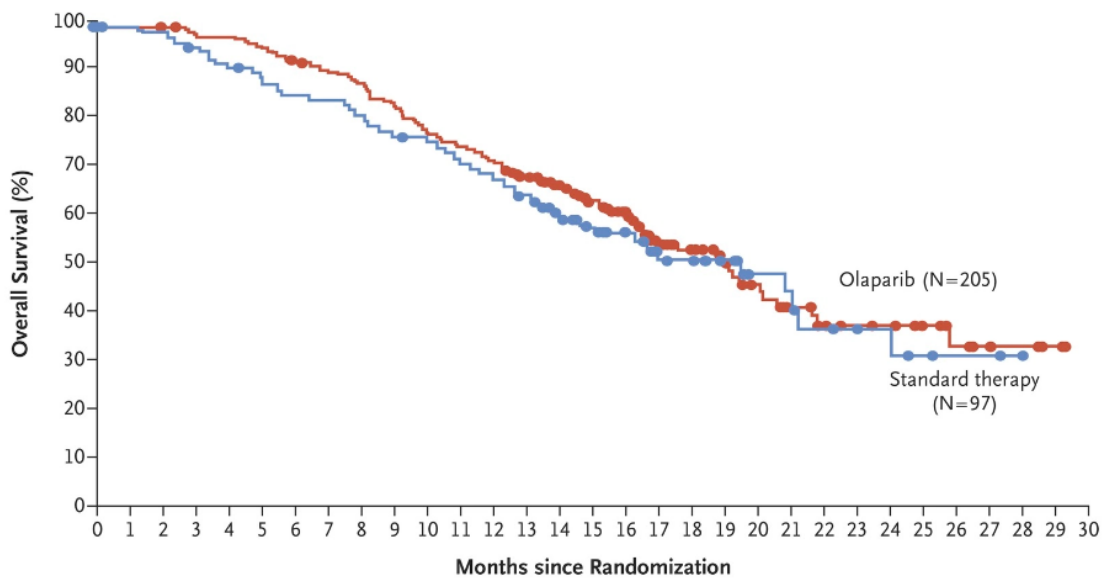
Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie olaparybu w porównaniu ze standardową chemioterapią w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wiąże się z istotnie statystyczną ( $p < 0,05$ ) poprawą w czasie do wystąpienia drugiej progresji choroby (HR=0,57; 95% CI: 0,40 - 0,83;  $p=0,003$ ) w momencie odcięcia zbierania danych 09.12.2016 roku (DCO1).

### Przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*)

Przeżycie całkowite stanowiło drugorzędowy punkt końcowy i było oceniane w dwóch pośrednich analizach: DCO1 w 09.12.2016 r. i DCO2 w 25.09.2017 r. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 14,5 miesiąca (zakres: 2,1 - 29,5) w grupie olaparybu i 14,1 miesiąca (zakres: 0 - 28,2) w grupie standardowej chemioterapii przy pierwszej pośredniej analizie (DCO1) [10]. W przypadku drugiego odcięcia danych (DCO2) mediana czasu trwania obserwacji dla przeżycia całkowitego wynosiła 25,3 miesiąca w grupie olaparybu i 26,3 miesiąca w grupie chemioterapii standardowej [11].

Badanie OlympiAD nie miało wystarczającej mocy do oceny różnic w przeżyciu całkowitym między olaparybem a chemioterapią standardową. Liczbowo, pacjenci z przerzutami pierwszego rzutu otrzymujący leczenie sugerowali największą korzyść wynikającą z przeżycia całkowitego. W całym horyzoncie czasowym średni przyrost przeżycia całkowitego dla olaparybu wyniósł 2,22 miesiąca, co można przypisać wydłużeniu czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o 4,06 miesiąca.

Podczas pierwszej analizy pierwotnej, łącznie 94 pacjentów (45,9%) w grupie leczonej olaparybem i 46 pacjentów (47,4%) w grupie standardowej chemioterapii zmarło (DCO1: 09.12.2016 r.). Mediana czasu do zgonu wyniosła 19,3 miesiąca w grupie olaparybu i 19,6 miesiąca w grupie standardowej chemioterapii. Całkowite przeżycie nie różniło się istotnie między grupami (HR=0,90; 95% CI: 0,63 – 1,29; p=0,57), jednak wynik poniżej 1,0 świadczy o korzyści odniesionej przez pacjentów stosujących olaparyb [10]. Ponadto, zaobserwowano separację krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego pacjentów leczonych olaparybem i chemioterapią standardową. Mimo, że krzywe przecięły się około 19. miesiąca od randomizacji, w większości czasu obserwacji krzywa dla olaparybu górowała nad krzywą dla chemioterapii standardowej.



**No. at Risk**

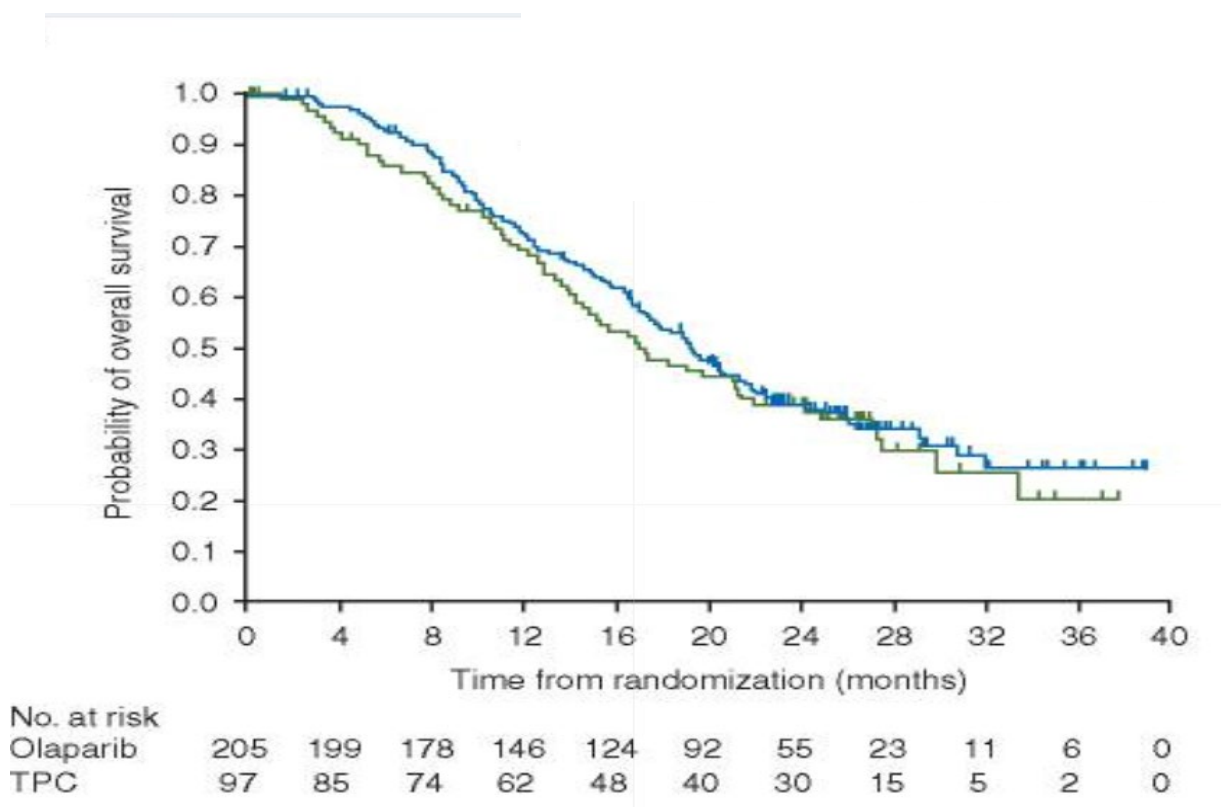
Olaparib	205	205	205	201	199	195	189	183	178	170	159	153	146	133	109	93	78	59	46	38	30	25	18	15	14	12	8	6	4	2	0
Standard therapy	97	93	92	88	85	82	78	77	74	71	69	65	62	57	50	39	34	28	24	21	13	12	9	8	7	5	4	4	2	0	0

**Wykres 7. Porównanie terapii olaparybem względem chemioterapii standardowej, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozlanej – krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) (DCO1: 09.12.2016 r.) [10].**

Podczas drugiej analizy (DCO2: 25.09.2017 r.) mediana przeżycia całkowitego, przy 64,0% dojrzałości danych, wynosiła 19,3 miesiąca w grupie leczonej olaparybem w porównaniu z 17,1 miesiąca w grupie poddanej chemioterapii standardowej (HR=0,90; 95% CI: 0,66 - 1,23; p=0,513) [12], [19]; odnotowano 192 zgony.

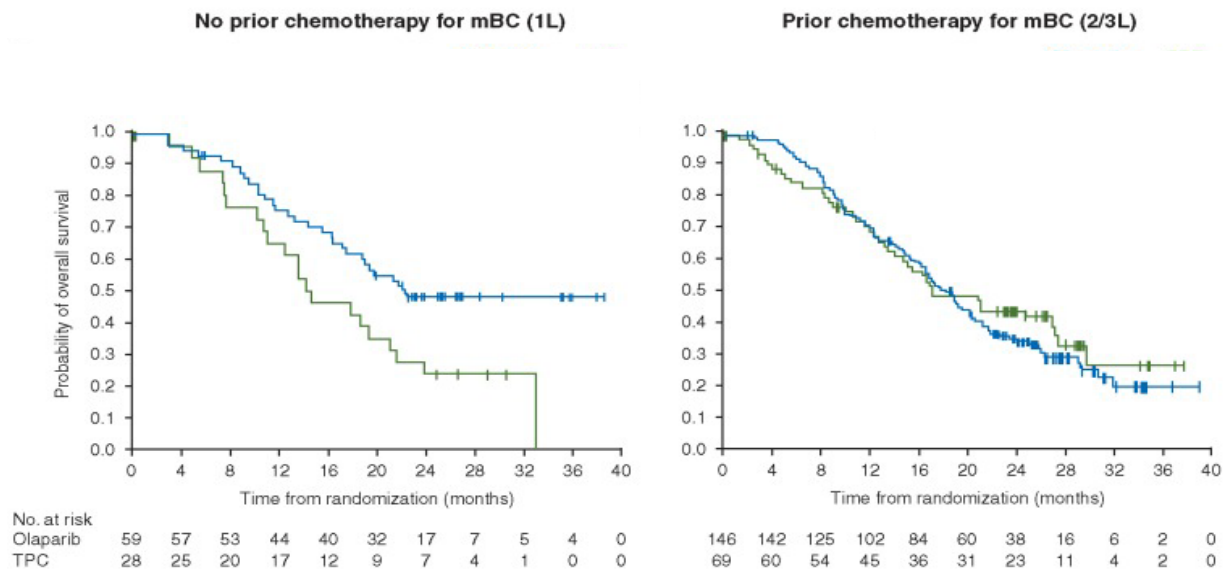
Po 6 miesiącach leczenia przeżycie całkowite w ramieniu olaparybu wyniosło 93,1% w porównaniu z 85,8% w grupie chemioterapii standardowej. Nieco większy odsetek pacjentów leczonych olaparybem żył po 12. miesiącach (72,7% w porównaniu z 69,2% w grupie chemioterapii standardowej) i po 18. miesiącach (odpowiednio 54,1% w porównaniu z 48,0%). Dwudziestu sześciu pacjentów nadal otrzymywało olaparyb w momencie odcięcia danych, ale żaden z pacjentów nie otrzymywał chemioterapii standardowej. Spośród pacjentów, którzy przegrali leczenie w ramach badania, 1,1% w ramieniu olaparybu i 8,2% pacjentów w ramieniu chemioterapii standardowej otrzymało kolejną terapię inhibitorem PARP, a odpowiednio 43,0% i 45,4% otrzymało kolejną terapię pochodnymi platyny [12].



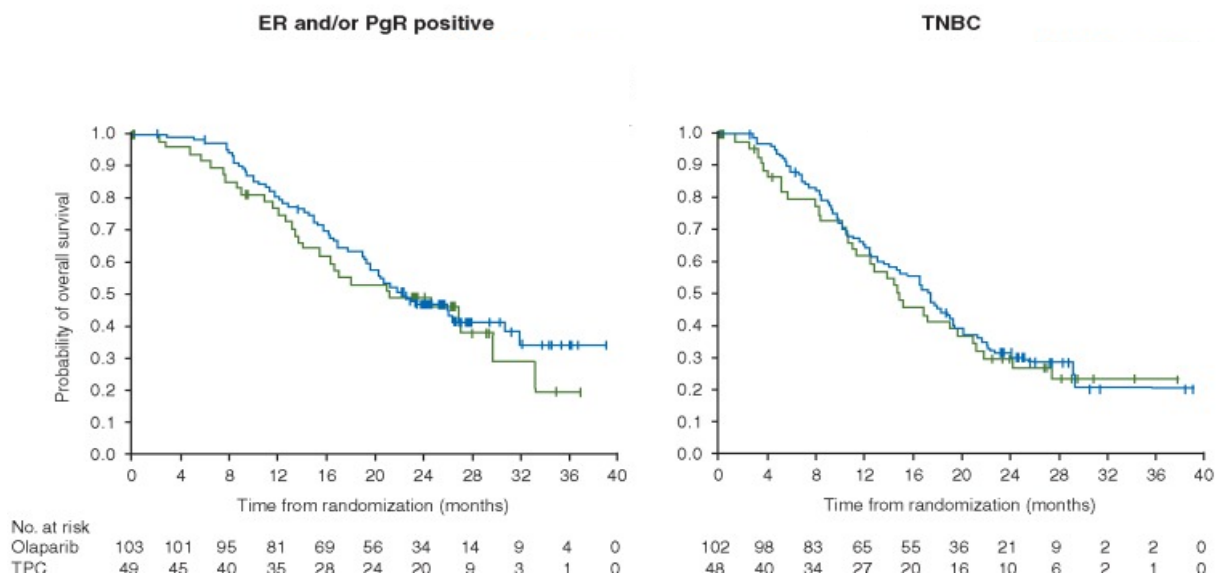


**Wykres 8. Porównanie terapii olaparybem względem chemioterapii standardowej, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozlanej – krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) (DCO2: 25.09.2017 r.) [12].**

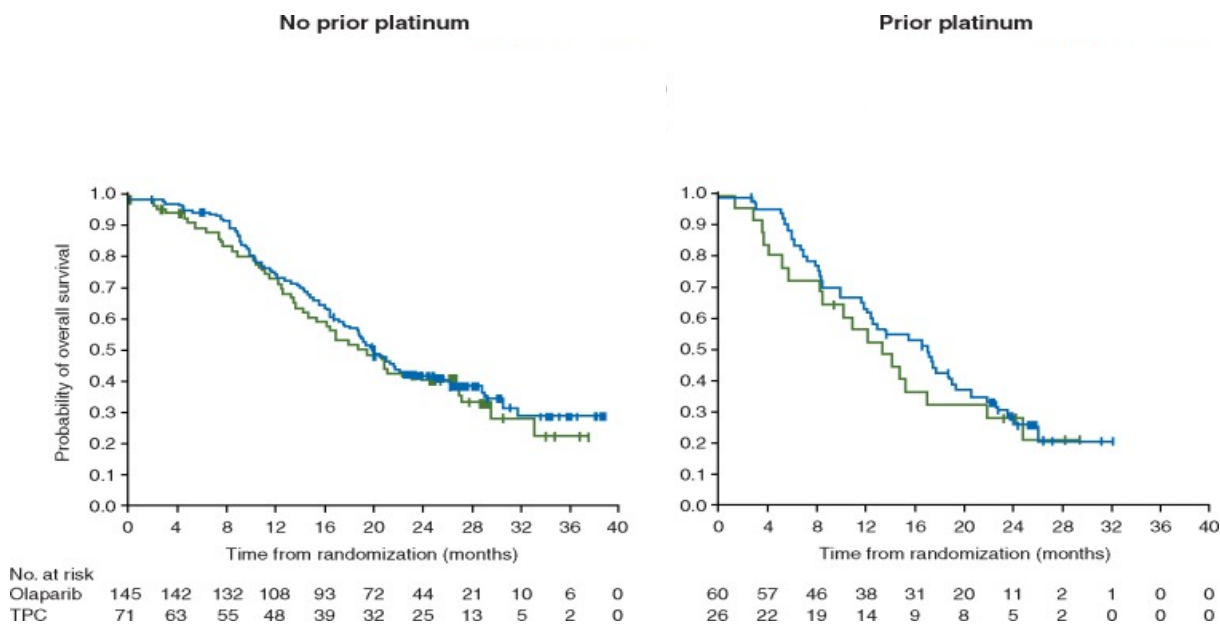
Przeanalizowano całkowite przeżycie w grupie pacjentów leczonych olaparybem w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią standardową pod względem otrzymywania wcześniejszej chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi, statusu receptora hormonalnego i wcześniejszego leczenia opartego na związkach platyny. Przeżycie całkowite było spójne we wstępnie zdefiniowanych podgrupach, z sugerowaną większą korzyścią wśród pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniejszej chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi w ramieniu olaparybu w porównaniu z chemioterapią standardową (leczenie pierwszego rzutu; mediana 22,6 vs. z 14,7 miesiąca; HR=0,51; 95% CI: 0,29 - 0,90; p=0,02) w porównaniu do grupy pacjentów, otrzymujących wcześniejszą chemioterapię (leczenie pierwszego rzutu, mediana 18,8 vs 17,2 miesiąca; HR=1,13, 95% CI: 0,79 - 1,64), jednak wynik ten nie był istotny statystycznie [12].



**Wykres 9.** Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia w grupie olaparybu i chemioterapii standardowej dla analiz podgrup stratyfikowanych według wcześniejszej chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozianej; linia niebieska – olaparyb, linia zielona – chemioterapia standardowa (DCO2: 25.09.2017 r.) [12].



**Wykres 10.** Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia w grupie olaparybu i chemioterapii standardowej dla analiz podgrup stratyfikowanych według statusu receptora hormonalnego w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozianej (DCO2: 25.09.2017 r.); linia niebieska – olaparyb, linia zielona – chemioterapia standardowa [12].



**Wykres 11. Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia w grupie olaparybu i chemioterapii standardowej dla analiz podgrup stratyfikowanych według wcześniejszego leczenia platyną, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej - (DCO2: 25.09.2017 r.); linia niebieska – olaparyb, linia zielona – chemioterapia standardowa [11].**

Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów z trójjemnym rakiem piersi wyniosła 17,4 miesiąca w grupie badanej i 14,9 miesiąca w grupie chemioterapii standardowej a w przypadku raka hormonozależnego - 21,8 miesiąca w grupie leczonej olaparybem i 21,3 miesiąca w grupie stosującej chemioterapię standardową. Korzyść dla olaparybu nie była jednak istotna statystycznie. Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących wcześniejszą terapię opartą na pochodnych platyny wyniosła 17,2 miesiąca w grupie badanej i 13,3 miesiąca w grupie chemioterapii standardowej a w przypadku grupy niestosującej terapii opartej na pochodnych platyny - 20,3 miesiąca w grupie leczonej olaparybem i 19,6 miesiąca w grupie stosującej chemioterapię standardową (DCO2: 25.09.2017 r.) [12].

**Tabela 25. Porównanie terapii olaparybem względem chemioterapii standardowej, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozlanej – przeżycie całkowite (OS) (DCO2: 25.09.2017 r.) [12].**

	Grupa badana, olaparyb N=205	Grupa kontrolna, standardowa chemioterapia N=97	HR [95% CI]*	Wartość p <sup>^</sup>
Pacjenci otrzymujący wcześniej chemioterapię, miesiące [mediana]*	18,8	17,2	1,13 [0,79 - 1,64]	>0,05
Pacjenci nieotrzymujący wcześniej chemioterapii, miesiące [mediana]*	22,6	14,7	0,51 [0,29 - 0,90]	>0,05
Pacjenci z trójjemnym rakiem piersi, miesiące [mediana]*	17,4	14,9	0,93 [0,62 - 1,43]	>0,05
Pacjenci z rakiem hormonozależnym, miesiące [mediana]*	21,8	21,3	0,86 [0,55 - 1,25]	>0,05
Pacjenci stosujący wcześniej terapię opartą na platynie, miesiące [mediana]*	17,2	13,3	0,83 [0,49 - 1,45]	>0,05
Pacjenci nie stosujący wcześniej terapii opartej na platynie, miesiące [mediana]*	20,3	19,6	0,91 [0,64 - 1,33]	>0,05

\* wartości podane w referencji; ^ wartości oszacowane przez Autorów Analizy na podstawie 95% CI.

Nie odnotowano istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic pomiędzy grupami leczonymi olaparybem i chemioterapią standardową w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi w zakresie przeżycia całkowitego, w podgrupach:

- pacjentów otrzymujących (HR=1,13; 95% CI: 0,79 - 1,64) lub nieotrzymujących wcześniej chemioterapii (HR=0,51; 95% CI: 0,29 - 0,90);
- pacjentów z trójjemnym rakiem piersi (HR=0,93; 95% CI: 0,62 - 1,43);
- pacjentów z rakiem hormonozależnym (HR=0,86; 95% CI: 0,55 - 1,25);
- pacjentów stosujących (HR=0,83; 95% CI: 0,49 - 1,45) lub niestosujących wcześniej terapii opartej na pochodnych platyny (HR=0,91; 95% CI: 0,64 - 1,33)

w drugim momencie odcięcia zbierania danych (DCO2: 25.09.2017 r.).

#### Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *Objective Response Rate*, ORR)

Kolejnym drugorzędowym punktem końcowym była ocena wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie, oceniona podczas dwóch analiz pośrednich: DCO1 w 09.12.2016 r. i DCO2 w 25.09.2017 r. Na podstawie zaślepionego niezależnego przeglądu centralnego komisji BIRC, odpowiedź na leczenie podczas pierwszej analizy wystąpiła u 100 ze 167 pacjentów z mierzalną chorobą w grupie leczonej olaparybem (59,9%; 95% CI: 52,0 - 67,4) oraz u 19 z 66 pacjentów w grupie chemioterapii standardowej (28,8%; 95% CI: 18,3 - 41,3), dając wynik prawie dwukrotnie wyższy na korzyść leczenia

olaparybem. Całkowitą odpowiedź zaobserwowano u 9,0% pacjentów z mierzalną chorobą w grupie leczonej olaparybem, w porównaniu do sześciokrotnie niższego wyniku w grupie standardowej chemioterapii (1,5%) [10], [14], [15]. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 6,4 miesiąca (zakres międzykwartylowy: 2,8 - 9,7) w grupie olaparybu i 7,1 miesiąca (zakres międzykwartylowy: 3,2 - 12,2) w grupie chemioterapii standardowej, a mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła odpowiednio 47 i 45 dni (DCO1: 09.12.2016 r.) [10].

Analiza w podgrupach wykazała, że wskaźnik obiektywnej odpowiedzi był wyższy w przypadku pacjentów leczonych olaparybem w porównaniu z chemioterapią standardową, odpowiednio dla *BRCA1* (55% vs 19%) i *BRCA2* (66% vs 40%) [20]. Zbadano również całkowity wskaźnik obiektywnej odpowiedzi wśród pacjentów z przerzutami trzewnymi i zaraportowano, że całkowity wskaźnik obiektywnej odpowiedzi w tej grupie pacjentów wynosił: przerzuty do płuc/opłucnej - 61,2% w porównaniu z 22,2%; do wątroby - 59,5% w porównaniu z 25,8% oraz przerzuty do mózgu/ośrodkowego układu nerwowego - 64,7% w porównaniu z 20,0%, odpowiednio dla olaparybu w porównaniu z chemioterapią standardową [22].

**Tabela 26. Podsumowanie składowych odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej olaparybem w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią standardową u dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozianej (DCO1: 09.12.2016 r.) [10], [14]\*.**

	Grupa badana, olaparyb	Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa	RB/RR [95% CI]	Wartość p <sup>^</sup>	NNT/NNH [95% CI] <sup>^</sup>
<b>Populacja odpowiadająca, n</b>	167	66	-		-
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), n (%) [95% CI]</b>	100 (59,9%) [52,0 - 67,4]	19 (28,8%) [18,3 - 41,3]	RB=2,08 [1,44 - 3,16]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=4</b> [3 - 6]
<b>Całkowita odpowiedź, n (%)</b>	15 (9,0%)	1 (1,5%)	RB=5,93 [1,05 - 34,94]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=14</b> [8 - 281]
<b>Częściowa odpowiedź, n (%)</b>	85 (50,9%) <sup>^</sup>	18 (27,3%) <sup>^</sup>	RB=1,87 [1,26 - 2,89]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=5</b> [3 - 11]
<b>Stabilizacja choroby ≥5 tygodni, n (%)</b>	42 (25,1%) <sup>^</sup>	25 (37,9%) <sup>^</sup>	RB=0,66 [0,45 - 1,01]	>0,05	-
<b>Choroba postępująca, n (%)</b>	25 (15,0%) <sup>^</sup>	22 (33,3%) <sup>^</sup>	RR=0,45 [0,28 - 0,74]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=6</b> [4 - 16]
<b>Mediana czasu trwania odpowiedzi, miesiące [95% CI]</b>	6,4 [2,8 - 9,7]	7,1 [3,2 - 12,2]	-	-	-
<b>Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi, dni</b>	47	45	-	-	-

\* wartości podane w referencji; <sup>^</sup> wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie olaparybu w porównaniu z chemioterapią standardową w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wiąże się z istotnie statystycznie większym ( $p < 0,05$ ) prawdopodobieństwem uzyskania:

- obiektywnej odpowiedzi na leczenie (RB=2,08; 95% CI: 1,44 - 3,16; NNT=4);
- całkowitej odpowiedzi na leczenie (RB=5,93; 95% CI: 1,05 - 34,94; NNT=14);
- częściowej odpowiedzi na leczenie (RB=1,87; 95% CI: 1,26 - 2,89; NNT=5);

istotnie statystycznie mniejszym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia:

- progresji choroby (RR=0,45; 95% CI: 0,28 - 0,74; NNT=6);

w momencie odcięcia zbierania danych w 09.12.2016 roku (DCO1).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie wystąpienia stabilizacji choroby  $\geq 5$  tygodni w momencie odcięcia zbierania danych w 09.12.2016 roku (DCO1).

Podczas drugiej analizy, przeprowadzonej przez badacza (DCO2: 25.09.2017 r.), obiektywną odpowiedź odnotowano u 95 pacjentów w ramieniu olaparybu (57,6%;  $n=165$ ) i 16 pacjentów w ramieniu chemioterapii standardowej (22,2%;  $n=72$ ). W momencie odcięcia danych mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 6,9 miesiąca (zakres: 2,8 – 10,1) w ramieniu olaparybu i 4,5 miesiąca (zakres: 2,7 – 8,5) w ramieniu chemioterapii standardowej [12].

**Tabela 27. Podsumowanie składowych odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej olaparybem w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią standardową u dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozianej (DCO2: 25.09.2017 r.) [12].**

	Grupa badana, olaparyb	Grupa kontrolna, terapia standardowa	RB [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
<b>Populacja odpowiadająca, n</b>	165	72	-	-	-
<b>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), n (%)</b>	95 (57,6%)*	16 (22,2%)*	2,59 [1,70 - 4,13]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=3</b> [3 - 5]
<b>Mediana czasu trwania odpowiedzi, miesiące [95% CI]</b>	6,9 [2,8 - 10,1]*	4,5 [2,7 - 8,5]*	-	-	-

\* wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie olaparybu w porównaniu z chemioterapią standardową w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wiąże się z istotnie statystycznie większym ( $p < 0,05$ ) prawdopodobieństwem uzyskania obiektywnej

odpowiedzi na leczenie (RB=2,59; 95% CI: 1,70 - 4,13; NNT=3), w momencie odcięcia zbierania danych w 25.09.2017 roku (DCO2).

#### Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *Health-Related Quality of Life*, HR-QoL)

Wstępnie określone wyniki raportowane przez pacjentów (objawy, funkcjonowanie i jakość życia związaną ze zdrowiem) zostały ocenione za pomocą 30-punktowego kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w formie papierowej, wypełnionego przez pacjenta przed randomizacją a po potwierdzeniu kwalifikacji i co 6 tygodni, aż do obiektywnej progresji choroby w ocenie badacza. Pacjenci, którzy przerwali leczenie z powodu toksyczności, kontynuowali ocenę dla wyników raportowanych przez pacjentów aż do progresji choroby.

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 obejmuje: dwupunktową globalną skalę oceny jakości życia (globalny stan zdrowia); pięć wieloelementowych skal funkcjonalnych (odnoszące się do funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról społecznych, funkcjonowania emocjonalnego, funkcjonowania społecznego oraz pamięci i koncentracji); trzy wielopunktowe skale objawów chorobowych (zmęczenie, ból, nudności i wymioty); ogólną ocenę stanu zdrowia/jakości życia; pięć pojedynczych pytań dotyczących typowych objawów raka (duszności, bezsenność, utrata apetytu, zaparcia, biegunka) oraz pojedynczy punkt dotyczący trudności finansowych będących konsekwencją choroby. Wyniki dla QLQ-C30 wahają się od 0 do 100. W przypadku ogólnego wyniku jakości życia i skal funkcjonalnych, wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia zależną od zdrowia i poziom funkcjonowania. W przypadku skal objawów wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów.

Pierwszorzędowy punkt końcowy odnośnie zależnej od zdrowia jakości życia pozwalał na porównanie średnią zmiany od wartości początkowej (ang. *baseline*) między dwoma ramionami leczenia w dwupunktowym globalnym stanie zdrowia/wyniku jakości życia. W drugiej kolejności oceniono odsetek pacjentów w każdym ramieniu, u których wystąpił klinicznie znaczący wzrost (poprawa) lub spadek (pogorszenie) ogólnego stanu zdrowia/wyniku jakości życia (zdefiniowanego jako  $\geq 10$ -punktowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej). Najlepsza ogólna odpowiedź odnośnie zależnej od zdrowia jakości życia została zdefiniowana jako najlepsza odpowiedź, jaką pacjent uzyskał od randomizacji do progresji choroby i została skategoryzowana jako „poprawa”, „brak zmian”, „pogorszenie” lub „inne”, zgodnie z następującymi kryteriami: „poprawa” – dwie odpowiedzi na wizytę, „poprawa” utrzymująca się przez  $\geq 21$  dni bez odpowiedzi „pogorszenie”; „bez zmian” – dwie odpowiedzi na wizytę „bez zmian” lub „poprawiona” i „bez zmian” w odstępie  $\geq 21$  dni bez pośredniej odpowiedzi „pogorszenia”; „pogorszenie” – odpowiedź wizyty „pogorszenie” bez odpowiedzi „poprawiona” lub „brak zmian” w ciągu 21 dni; „inni” – pacjenci, którzy spełnili kryteria „poprawy”, „braku zmian” lub „pogorszenia”.

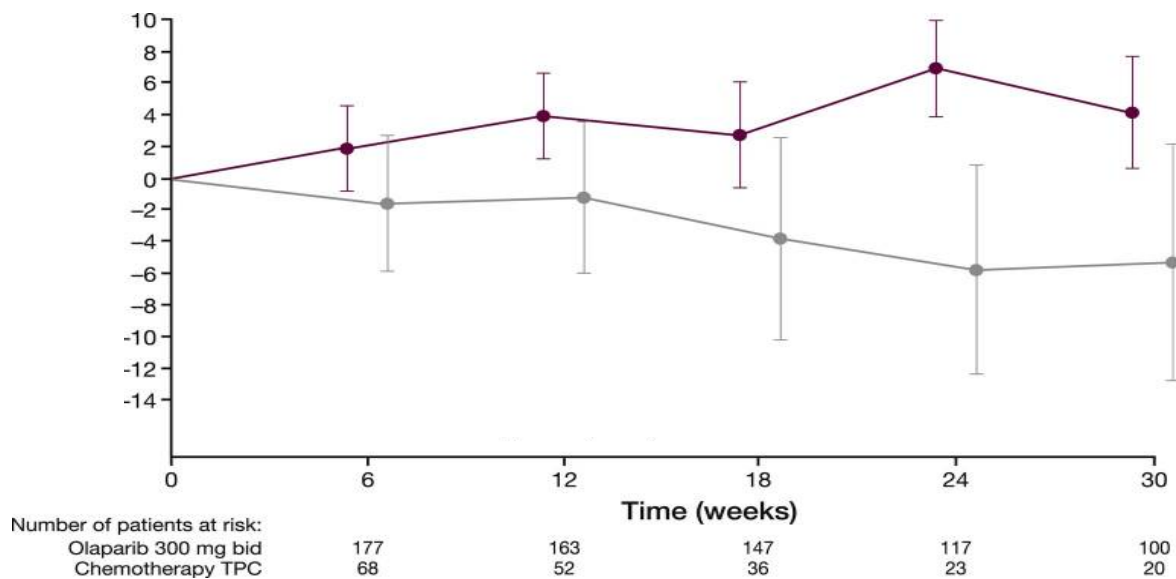
Średni ( $\pm$  SD) wynik ogólnego stanu zdrowia/jakości życia na początku badania wynosił  $63,2 \pm 21,0$  pkt w grupie leczonej olaparybem i  $63,3 \pm 21,2$  pkt w grupie standardowej chemioterapii (kapecytyna:  $62,3 \pm 19,6$  pkt; erybulina:  $59,1 \pm 22,1$  pkt; winorelbina:  $67,7 \pm 21,5$  pkt) [10], [11]. **Porównanie między wykorzystanymi farmakoterapiami (średnia w czasie) wykazało klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w średnim globalnym stanie zdrowia/wyniku jakości życia dla ramienia olaparybu w porównaniu do terapii standardowej [11].** Skorygowana średnia ( $\pm$  SE) zmiana od wartości wyjściowej we wszystkich punktach czasowych wyniosła  $3,9 \pm 1,2$  pkt w grupie leczonej olaparybem (wśród 191 pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusz na początku i co najmniej raz później) i  $-3,6 \pm 2,2$  pkt w grupie terapii standardowej (spośród 73 pacjentów), z odpowiednią szacunkową różnicą MD= $7,5$  punktu (95% CI: 2,48 - 12,44;  $p=0,0035$ ) [10], [15].

**Tabela 28. Podsumowanie zmiany jakości życia związanej ze zdrowiem w grupie leczonej olaparybem w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią standardową u dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (DCO1: 09.12.2016 r.) [10].**

	Grupa badana, olaparyb	Grupa kontrolna, terapia standardowa	WMD [95% CI]	Wartość p
Na początku badania, średnia (SD)	$63,2 \pm 21,0$	$63,3 \pm 21,2$	-	-
Zmiana we wszystkich punktach czasowych, średnia (SD)	$3,9 \pm 1,2$	$-3,6 \pm 2,2$	<b>7,5</b> [2,48 -12,44]	<b>&lt;0,05</b>

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie olaparybu w porównaniu z terapią standardową w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wiąże się z istotnie statystycznie większą ( $p<0,05$ ) szansą na uzyskanie poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem we wszystkich punktach czasowych, w momencie odcięcia zbierania danych w 09.12.2016 roku (DCO1).





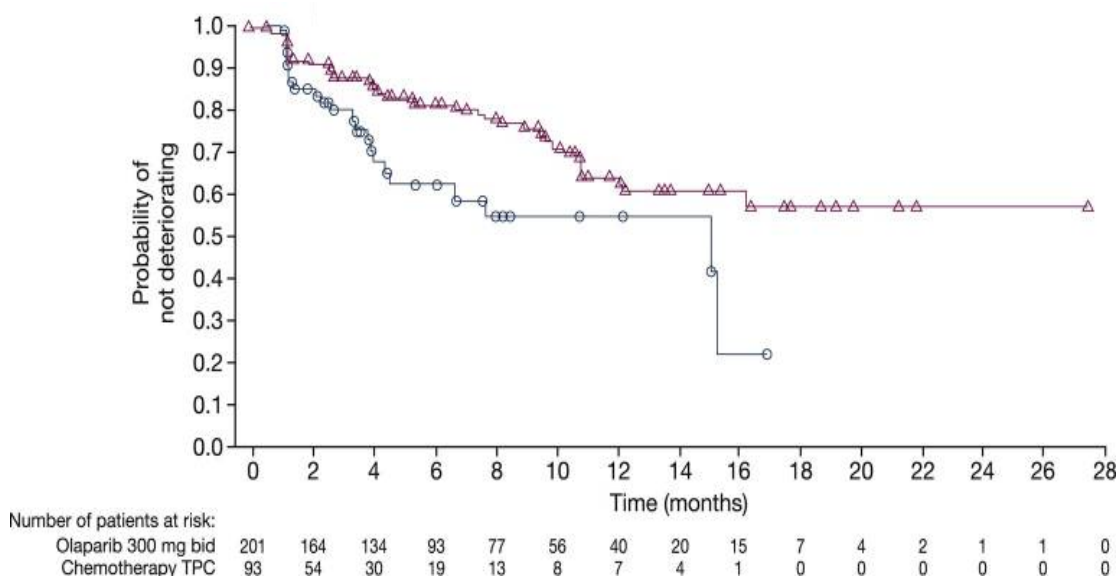
**Wykres 12.** Skorygowana średnia (SD) zmiana od wartości początkowej w globalnym wyniku oceny stanu zdrowia/jakości życia EORTC-QLQ-C30 w różnych punktach czasowych podczas leczenia olaparybem, w porównaniu do chemioterapii standardowej u dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozianej (DCO1: 09.12.2016 r.); kolor fioletowy – olaparyb, kolor szary – chemioterapia standardowa [11].

Wykres przedstawiający skorygowaną średnią zmianę w czasie od wartości początkowej pokazał, że podczas każdej wizyty pacjenci w ramieniu olaparybu wykazywali poprawę w średnim ogólnym stanie zdrowia/wyniku jakości życia, podczas gdy pacjenci otrzymujący chemioterapię standardową odnotowali obniżenie odnośnie tego paramteru [11]. Mediana czasu do klinicznie znaczącego zmniejszenia wyniku QLQ-C30 ( $\geq 10$  punktów) nie została osiągnięta w grupie olaparybu i wyniosła 15,3 miesiąca w grupie chemioterapii standardowej (HR=0,44; 95% CI: 0,25 - 0,77; p=0,004) [10], [16]. Ogólne wyniki uległy pogorszeniu u mniejszej liczby pacjentów w ramieniu olaparybu w porównaniu z chemioterapią standardową po 6. miesiącach leczenia (18,5% vs 38,8%) i 12. miesiącach leczenia (36,0% vs 46,5%).

**Tabela 29. Średnia zmiana w czasie jakości życia związanej ze zdrowiem w grupie leczonej olaparybem w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią standardową u dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozlanej (DCO1: 09.12.2016 r.) [10].**

	Grupa badana, olaparyb	Grupa kontrolna, terapia standardowa	HR [95% CI]	Wartość p
Mediana czasu do klinicznie znaczącego zmniejszenia wyniku QLQ-C30, miesiące	-	15,3	0,44 [0,25 – 0,77]	<0,05

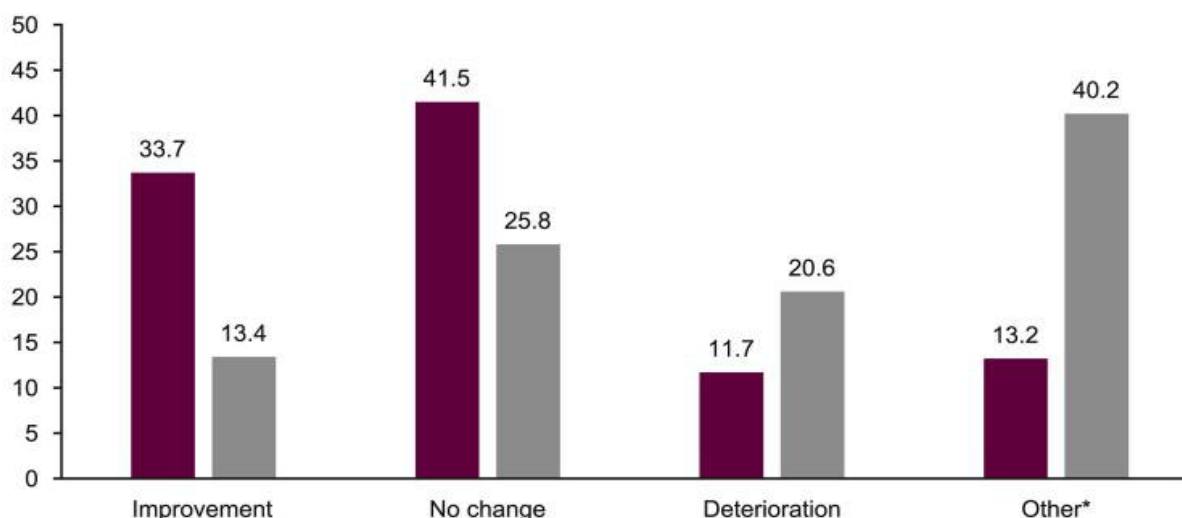
Więcej pacjentów w ramieniu leczenia olaparybem wykazało poprawę ogólnego stanu zdrowia/jakości życia w porównaniu z chemioterapią standardową (33,7% w porównaniu z 13,4%), a więcej pacjentów w ramieniu chemioterapii standardowej wykazało pogorszenie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia w porównaniu z olaparybem (20,6% w porównaniu z 11,7%) [10].



**Wykres 13. Czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia EORTC-QLQ-C30 w różnych punktach czasowych podczas leczenia olaparybem, w porównaniu do chemioterapii standardowej u dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozlanej (DCO1: 09.12.2016 r.) [10]. – wykres Kaplana-Meiera (DCO1: 09.12.2016 r.) [11].**

Krzywe Kaplana-Meiera dla ramienia olaparybu w porównaniu do chemioterapii standardowej wykazują wczesną i utrzymującą się separację. Oszacowania metodą Kaplana-Meiera dla czasu do pogorszenia

ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (TTD), przed lub w momencie progresji wykazały, że zastosowanie olaparybu wydłużyło czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia w porównaniu z chemioterapią standardową dla każdej z pięciu podskal funkcjonalnych.



**Wykres 14. Wskaźniki najlepszej ogólnej odpowiedzi (poprawa, brak zmian i pogorszenie) dla ogólnego stanu zdrowia/jakości życia EORTC QLQ-C30 podczas leczenia olaparybem, w porównaniu do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (DCO1: 09.12.2016 r.); kolor fioletowy – olaparyb, kolor szary – chemioterapia standardowa [11].**

Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiło pogorszenie ogólnej jakości życia zależnej od stanu zdrowia wyniósł 81,5% w ramieniu olaparybu w porównaniu z 61,2% w ramieniu chemioterapii standardowej po 6. miesiącach i 64,0% w porównaniu z 53,5% po 12. miesiącach leczenia [16].

Skorygowane średnie zmiany od wartości wyjściowych w punktacji objawów wykazały poprawę (odpowiedź objawową) w zakresie zmęczenia, bólu, duszności, bezsenności, utraty apetytu, zaparć i biegunek wśród pacjentów otrzymujących olaparyb w porównaniu z pacjentami otrzymującymi chemioterapię standardową [21]. Skorygowane średnie zmiany w punktacji bólu (oszacowana różnica [ED] -7,4; 95% CI: -12,68 -2,03) i duszności (ED -5,8; 95% CI: -10,84 - -0,66) faworyzowały olaparyb w porównaniu z chemioterapią standardową. Jedynie średnie wyniki dotyczące nudności/wymiotów były lepsze (w stosunku do wartości wyjściowych) w ramieniu chemioterapii standardowej w porównaniu z olaparybem (ED 3,7; 95% CI: 0,63 - 6,82), pomimo liczbowo wyższego odsetka pacjentów w ramieniu

olaparybu, którzy wykazali poprawę w zakresie nudności/wymiotów [21]. Innymi słowy, więcej pacjentów doświadczyło poprawy w podskalach funkcjonalnych w ramieniu leczenia olaparybem w porównaniu z chemioterapią standardową [11].

Kwestionariusze EORTC QLQ-C30, użyte do oceny zmiany jakości życia, zostały zmapowane do EQ-5D HSU przy użyciu opublikowanego algorytmu od kobiet z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi, zidentyfikowanym za pośrednictwem internetowego rejestru mapowania. Ocenę użyteczności stanu zdrowia (ang. *Health State Utility*, HSU) podsumowano według ramienia leczenia i dla wartości wyjściowych oraz przeżycia przed i po progresji (ocena badacza) przy użyciu opisowej i wieloczynnikowej analizy liniowej regresji efektów mieszanych (LMER) [23].

Średnia ocena użyteczności stanu zdrowia w ogólnym badaniu OlympiAD była wyższa niż zgłoszona w badaniu algorytmu (0,84 vs 0,76), z większą niż 5-punktową różnicą w średnich ocenach skal funkcjonalnych (skala emocjonalna i fizyczna) oraz ocena bezsenności, będącej jednym z typowych objawów raka, pomiędzy badaniami. Średnie wartości wyjściowe oceny użyteczności stanu zdrowia przed i po wystąpieniu progresji choroby wyniosły 0,827, 0,848 i 0,812 dla olaparybu oraz 0,810, 0,802 i 0,753 dla chemioterapii standardowej. Analiza liniowej regresji efektów mieszanych wykazała, że po dostosowaniu do wyjściowej oceny użyteczności stanu zdrowia, pacjenci randomizowani do leczenia olaparybem doświadczyli statystycznej poprawy oceny użyteczności stanu zdrowia w porównaniu z chemioterapią standardową (+0,048,  $p=0,001$ ), przy czym progresja była związana ze statystycznie istotnym zmniejszeniem oceny użyteczności stanu zdrowia (-0,039,  $p<0,001$ ) [23].

Podczas przeszukiwania baz danych odnaleziono także publikację raportującą wstępnie przeanalizowane dane od pacjentów z Azji (Chiny, Japonia, Korea i Tajwan) [13], [17]. Pacjenci pochodzenia azjatyckiego w ramieniu leczenia olaparybem osiągnęli dłuższą medianę przeżycia wolnego od progresji choroby, ocenianą za pomocą ślepej, niezależnej oceny centralnej, w porównaniu z ramieniem chemioterapii standardowej (5,7 vs 4,2 miesiąca; HR=0,53; 95% CI: 0,29 – 0,97), co było zgodne z wynikami w globalnej populacji badawczej OlympiAD (7,0 vs 4,2 miesiąca; HR=0,58; 95% CI: 0,43 – 0,80). Ponadto poprawę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby ocenianego przez niezależny przegląd centralny komisji BIRC, związaną ze stosowaniem olaparybu, potwierdził wynik uzyskany po ocenie przez badacza (8,3 vs 4,1 miesiąca; HR=0,29; 95% CI: 0,16 – 0,55).

Pacjenci pochodzenia azjatyckiego w ramieniu olaparybu osiągnęli również dłuższą medianę czasu do wystąpienia drugiej progresji choroby w porównaniu z chemioterapią standardową (12,4 vs 8,6 miesiąca; HR=0,43; 95% CI: 0,22 – 0,84). Mediana przeżycia całkowitego była podobna w ramionach olaparybu i chemioterapii standardowej (20,5 vs 20,9 miesiąca; HR=0,98; 95% CI: 0,54 – 1,78);

mediana czasu obserwacji wyniosła odpowiednio 19,3 i 18,4 miesiąca dla ramion olaparybu i chemioterapii standardowej) [17].

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie był wyższy dla ocenianych pacjentów azjatyckich w ramieniu olaparybu (63,6%; 95% CI: 47,8 – 77,6) niż w ramieniu chemioterapii standardowej (38,1%; 95% CI: 18,1 – 61,6). Wyższy odsetek odpowiedzi całkowitej i częściowej w ocenie niezależnego przeglądu centralnego komisji BIRC odnotowano u pacjentów pochodzenia azjatyckiego w ramieniu olaparybu w porównaniu z grupą kontrolną w której zastosowano chemioterapię standardową (odpowiednio 1,7% vs 0% i 47,5% vs 28,6%). Najlepszą obiektywną odpowiedź w postaci stabilnej choroby trwającej  $\geq 11$  tygodni osiągnęło odpowiednio w przypadku 30,5% i 25,0% pacjentów pochodzenia azjatyckiego w grupie pacjentów, którym podawano olaparyb lub chemioterapię standardową, odpowiednio.

### **5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MUTACJAMI *BRCA1/2*, U KTÓRYCH WYSTĘPUJE HER2-UJEMNY MIEJSCOWO ZAAWANSOWANY LUB PRZERZUTOWY RAK PIERSI, KTÓRZY WCZEŚNIEJ OTRZYMYWALI CHEMIOTERAPIĘ W RAMACH LECZENIA NEOADJUWANTOWEGO LUB Z POWODU CHOROBY ROZSIANEJ**

Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów otrzymujących co najmniej jedną dawkę badanego leku przez całe badanie i 30-dniowy okres obserwacji po leczeniu. Mediana całkowitego czasu trwania leczenia wyniosła 8,2 miesiąca (zakres: 0,5 - 28,7) w grupie leczonej olaparybem i 3,4 miesiąca (zakres: 0,7 - 23,0) w grupie standardowej chemioterapii. Trzydziestu dziewięciu pacjentów (19%) otrzymywało olaparyb przez  $\geq 18$  miesięcy a 18 pacjentów (8,8%) otrzymywało olaparyb przez  $\geq 24$  miesiące [12].

W tabelach przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych dowolnego lub  $\geq 3$  stopnia, które wystąpiły u co najmniej 10,0% pacjentów w każdej grupie, którą poddano farmakoterapii. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 97,6% pacjentów leczonych olaparybem i 95,6% pacjentów stosujących chemioterapię standardową. W grupie leczonej olaparybem w większości występowały zdarzenia niepożądane o nasileniu 1. lub 2. stopnia, rzadko prowadzące do trwałego odstawienia leczenia, dlatego nie uwzględniono ich w niniejszej analizie. Częstość zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia była niższa w grupie leczonej olaparybem niż w grupie chemioterapii standardowej (odpowiednio 38,0% i 49,5%) [12], [19]. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 4. i 5. wyniosła odpowiednio 3,4% i 0% w grupie olaparybu oraz odpowiednio 12,1% i 1,1% w grupie chemioterapii standardowej.

Do najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych wśród chorych stosujących olaparyb należały nudności (58,0%), anemia (40,0%) oraz wymioty (32,2%) a neutropenia (49,5%), erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (20,9%) i wzrost aktywności enzymów wątrobowych były częstsze w grupie standardowej chemioterapii niż w grupie olaparybu (DCO1: 09.12.2016 r.) [10].

Najczęściej występującym zdarzeniem  $\geq 3$  stopnia w ramieniu olaparybu była anemia (16,1%) a w ramieniu chemioterapii standardowej - neutropenia (26,4%) [12]. W momencie drugiego odcięcia danych (DCO2: 25.09.2017 r.) nie zgłoszono żadnych nowych ustaleń dotyczących profilu bezpieczeństwa w porównaniu do tych zgłoszonych podczas analizy pierwotnej [12].

**Tabela 30. Częstość zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia występujących w grupie leczonej olaparybem w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią standardową u dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (DCO2: 25.09.2017 r.) [12].**

	Grupa badana, Olaparyb N=205	Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa N=91	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
	Liczba pacjentów, n (%)*				
Dowolne	200 (97,6%)	87 (95,6%)	1,02 [0,97 - 1,07]	>0,05	-
Anemia	82 (40,0%)	24 (26,4%)	<b>1,52</b> [1,04 - 2,22]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=7</b> [4 - 54]
Neutropenia	56 (27,3%)	45 (49,5%)	<b>0,55</b> [0,41 - 0,75]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=5</b> [3 - 10]
Obniżenie liczby białych krwinek	33 (16,1%)	19 (20,9%)	0,77 [0,46 - 1,28]	>0,05	-
Nudności	119 (58,0%)	32 (35,2%)	<b>1,65</b> [1,22 - 2,23]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=4</b> [2 - 9]
Wymioty	66 (32,2%)	14 (15,4%)	<b>2,09</b> [1,24 - 3,52]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=5</b> [3 - 16]
Biegunka	42 (20,5%)	20 (22,0%)	0,93 [0,58 - 1,49]	>0,05	-
Zmniejszony apetyt	35 (17,1%)	11 (12,1%)	1,41 [0,75 - 2,65]	>0,05	-
Zmęczenie	61 (29,8%)	22 (24,2%)	1,23 [0,81 - 1,87]	>0,05	-
Ból głowy	42 (20,5%)	14 (15,4%)	1,33 [0,77 - 2,31]	>0,05	-
Gorączka	30 (14,6%)	16 (17,6%)	0,83 [0,49 - 1,45]	>0,05	-
Kaszel	35 (17,1%)	6 (6,6%)	<b>2,59</b> [1,18 - 5,88]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=9</b> [5 - 44]
Zaparcia	26 (12,7%)	12 (13,2%)	0,96 [0,51 - 1,81]	>0,05	-
Astenia	19 (9,3%)	12 (13,25)	0,70 [0,36 - 1,38]	>0,05	-
Łysienie	7 (3,4%)	12 (13,2%)	<b>0,26</b> [0,11 - 0,62]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=11</b> [6 - 30]
Infekcje górnych dróg oddechowych	27 (13,2%)	9 (9,9%)	1,33 [0,67 - 2,71]	>0,05	-
Ból pleców	30 (14,6)	8 (8,8%)	1,66 [0,79 - 3,49]	>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej	16 (7,8%)	10 (11,0%)	0,71 [0,34 - 1,49]	>0,05	-
Ból stawów	23 (11,2%)	9 (9,9%)	1,13 [0,56 - 2,34]	>0,05	-
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	24 (11,7%)	16 (17,6%)	0,67 [0,38 - 1,19]	>0,05	-
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	20 (9,8%)	15 (16,5%)	0,59 [0,32 - 1,10]	>0,05	-
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	1 (0,5%)	19 (20,9%)	<b>0,02</b> [0,00 - 0,17]	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=5</b> [4 - 8]

\* wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie olaparybu w porównaniu z chemioterapią standardową w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wiąże się z istotnie statystycznie większym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia, pod postacią:

- anemii (RR=1,52; 95% CI: 1,04 - 2,22; NNH=7);
- nudności (RR=1,65; 95% CI: 1,22 - 2,23; NNH=4);
- wymiotów (RR=2,09; 95% CI: 1,24 - 3,52; NNH=5);
- kaszlu (RR=2,59; 95% CI: 1,18 - 5,88; NNH=9);

oraz istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia:

- łysienia (RR=0,26, 95% CI: 0,11 - 0,62; NNT=11);
- neutropenii (RR=0,55; 95% CI: 0,41 - 0,75; NNH=5);
- erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (RR=0,02; 95% CI: 0,00 - 0,17; NNT=5)

w momencie odcięcia zbierania danych w 25.09.2017 r. (DCO2).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia obniżenia liczby białych krwinek, biegunki, zmniejszonego apetytu, zmęczenia, bólu głowy, gorączki, zaparc, astenii, infekcji górnych dróg oddechowych, bólu pleców, zapalenia jamy ustnej, bólu stawów, wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej i wzrostu poziomu aminotransferazy asparaginianowej w dowolnym stopniu w momencie odcięcia zbierania danych w 25.09.2017 r. (DCO2).



**Tabela 31. Częstość zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia nasilenia występujących w grupie leczonej olaparybem w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią standardową u dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozianej (DCO2: 25.09.2017 r.) [12].**

	Grupa badana, Olaparyb N=205	Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa N=91	RR/PetoOR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
	Liczba pacjentów, n (%)*				
Dowolne	78 (38,0%)	45 (49,5%)	RR=0,77 [0,59 - 1,02]	>0,05	-
Anemia	33 (16,1%)	4 (4,4%)	<b>RR=3,66</b> <b>[1,42 - 9,76]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNH=8</b> [5 - 23]
Neutropenia	19 (9,3%)	24 (26,4%)	<b>RR=0,35</b> <b>[0,20 - 0,61]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=6</b> [4 - 13]
Obniżenie liczby białych krwinek	7 (3,4%)	9 (9,9%)	<b>RR=0,35</b> <b>[0,14 - 0,87]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=16</b> [7 - 123]
Nudności	0	1 (1,1%)	PetoOR=0,04 [0,01 - 2,70]	>0,05	-
Wymioty	0	1 (1,1%)	PetoOR=0,04 [0,01 - 2,70]	>0,05	-
Biegunka	1 (0,5%)	0	PetoOR=4,24 [0,06 - 296,33]	>0,05	-
Zmęczenie	7 (3,4%)	1 (1,1%)	RR=3,11 [0,51 - 19,27]	>0,05	-
Ból głowy	2 (1,0%)	2 (2,2%)	RR=0,44 [0,08 - 2,49]	>0,05	-
Zaparcia	1 (0,5%)	0	PetoOR=4,24 [0,06 - 296,33]	>0,05	-
Astenia	2 (1,0%)	0	PetoOR=4,26 [0,21 - 86,26]	>0,05	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	1 (0,5%)	0	PetoOR=4,24 [0,06 - 296,33]	>0,05	-
Ból pleców	4 (2,0%)	1 (1,1%)	RR=1,78 [0,27 - 11,76]	>0,05	-
Ból stawów	1 (0,5%)	1 (1,1%)	RR=0,44 [0,05 - 4,23]	>0,05	-
Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	3 (1,5%)	1 (1,1%)	RR=1,33 [0,19 - 9,25]	>0,05	-
Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej	5 (2,4%)	0	PetoOR=4,32 [0,64 - 29,26]	>0,05	-
Erytrocytostezja dłoniowo-podeszwowa	0	2 (2,2%)	<b>PetoOR=0,04</b> <b>[0,002 - 0,78]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>NNT=46</b> [14 - 309]

\* wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

- Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie olaparybu w porównaniu z chemioterapią standardową w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wiąże się z istotnie statystycznie większym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, pod postacią: anemii (RR=3,66; 95% CI: 1,42 - 9,76; NNH=8);

oraz istotnie statystycznie mniejszym ( $p < 0,05$ ) ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, pod postacią:

- neutropenii (RR=0,35; 95% CI: 0,20 - 0,61; NNT=6);
- obniżenia liczby białych krwinek (RR=0,35; 95% CI: 0,14 - 0,87; NNT=16);
- erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PetoOR=0,04; 95% CI: 0,002 - 0,78; NNT=46)

w momencie odcięcia zbierania danych w 25.09.2017 r. (DCO2).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia nudności, wymiotów, biegunki, zmęczenia, bólu głowy, zaparc, astenii, infekcji górnych dróg oddechowych, bólu pleców, bólu stawów, wzrostu poziomu aminotransferazy alaninowej i wzrostu poziomu aminotransferazy asparaginianowej o  $\geq 3$  stopniu nasilenia jak i zdarzeń niepożądanych ogółem o  $\geq 3$  stopniu nasilenia w momencie odcięcia zbierania danych w 25.09.2017 r. (DCO2).

Czas i postępowanie w przypadku najczęstszych zdarzeń niepożądanych podczas leczenia olaparybem:

- nudności i wymioty: wszystkie nudności i wymioty w ramieniu leczenia olaparybem wykazywały 1. lub 2. stopień nasilenia, podczas gdy w ramieniu chemioterapii standardowej wystąpiły pojedyncze przypadki nudności stopnia 3. (1,1%) i wymiotów (1,1%). Zmniejszenie dawki wystąpiło u  $\leq 2\%$  pacjentów, zarówno w ramionach olaparybu, jak i chemioterapii standardowej. Żaden pacjent nie przerwał leczenia olaparybem z powodu nudności i wymiotów, a jeden pacjent odstawił chemioterapię standardową z powodu wymiotów. Pierwsze wystąpienie nudności i wymiotów występowało na ogół w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, przy czym w większości przypadków samoistnie ustąpiły. Leki przeciwwymiotne były dostarczane według uznania badacza i były stosowane u 68 (33,2%) i 28 (30,8%) pacjentów otrzymujących odpowiednio olaparyb i chemioterapię standardową. Częstość występowania nudności w ramieniu olaparybu zmniejszyła się z 20,0%–30,0% w ciągu pierwszych 3. miesięcy leczenia do 10,0%–20,0% po 3. miesiącach, przy czym po 24. miesiącach była prawie nieistotna wśród pacjentów kontynuujących leczenie [12];
- anemia: zgłoszono u 40,0% pacjentów w ramieniu olaparybu i 26,4% pacjentów w ramieniu chemioterapii standardowej, z czego odpowiednio 16,1% i 4,4% miało  $\geq 3$  stopień nasilenia. Przerwy w dawkowaniu (15,1%) i redukcja dawki (13,7%) występowały częściej u pacjentów otrzymujących olaparyb niż chemioterapię standardową (odpowiednio 2,2% i 1,1%). Pierwsza odnotowana anemia miała zwykle miejsce w ciągu pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia olaparybem. Częstość występowania anemii wszystkich stopni utrzymywała się na stałym poziomie w czasie, podczas gdy ryzyko anemii  $\geq 3$  stopnia było niskie u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie dłużej niż 24. miesiące. Anemia została zgłoszona jako przemijająca u 78,0% pacjentów stosujących olaparyb, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane ( $n=64$ ), po leczeniu podtrzymującym lub modyfikacji dawki. Czterech pacjentów w grupie leczonej olaparybem (2,0%) i dwóch pacjentów z chemioterapii standardowej (2,2%) przerwało leczenie z powodu anemii. Leczenie podtrzymujące zastosowano u

46,3% pacjentów leczonych olaparybem, u których wystąpiła anemia. Więcej pacjentów w ramieniu olaparybu (n=37; 18,0%) niż w ramieniu chemioterapii standardowej (n=5; 5,5%) otrzymało przynajmniej jedną transfuzję krwi. Preparaty przeciw anemii zastosowano według uznania badacza u 43 (21,0%) pacjentów leczonych olaparybem i 12 (13,2%) pacjentów z chemioterapią standardową. Obejmowały one środki stymulujące erytropoetynę odpowiednio u 5,9% i 1,1% pacjentów; stosowano również preparaty zawierające żelazo oraz witaminę B12 [12].

**Tabela 32. Częstość zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia występujących w grupie leczonej olaparybem w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią standardową u dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (DCO1: 09.12.2016 r.) [10].**

	Grupa badana, olaparyb N=205	Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa N=91	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
	Liczba pacjentów, n (%)				
Zmniejszenie dawki z powodu działania niepożądanego	52 (25,4%)	28 (30,8%)	0,82 [0,57 – 1,22]	>0,05	-
Przerwanie lub opóźnienie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	72 (35,1%)	25 (27,5%)	1,28 [0,89 – 1,89]	>0,05	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	10 (4,9%)	7 (7,7%)	0,63 [0,26 – 1,57]	>0,05	-

\* wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami w zakresie ryzyka zmniejszenia dawki leku z powodu działania niepożądanego, przerwania lub opóźnienia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych ani przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia w momencie odcięcia zbierania danych w 09.12.2016 r. (DCO1).

Częstość przerwania leczenia z powodu anemii była podobna w obu grupach (2,0% w grupie olaparybu i 2,2% w grupie chemioterapii standardowej). Neutropenia doprowadziła do przerwania leczenia u 2 pacjentów w grupie chemioterapii standardowej i u żadnego pacjenta w grupie olaparybu [10]. Dwa zdarzenia niepożądane doprowadziły do zgonu: jeden przypadek sepsy w grupie leczonej olaparybem i jeden przypadek duszności w grupie chemioterapii standardowej (z progresją choroby jako przyczyną wtórną). W żadnej z leczonych grup nie odnotowano przypadków zespołu mielodysplastycznego ani ostrej białaczki szpikowej. W grupie olaparybu jeden nowy rak pierwotny (czerniak in situ) wystąpił u pacjenta ze znanym wywiadem czerniakiem skóry [10].

Profil bezpieczeństwa i tolerancji olaparybu u pacjentów pochodzenia azjatyckiego był zasadniczo zgodny z profilem zgłoszonym wcześniej w globalnej populacji badania OlympiAD [13]. W grupie leczonej olaparybem najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi wśród pacjentów pochodzenia azjatyckiego były nudności i niedokrwistość (odpowiednio 54,2% i 44,1%).

Podczas przeszukiwania baz danych odnaleziono także abstrakty konferencyjne dotyczące wyników skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa badania o akronimie OlympiAD [14]-[25].

**Tabela 33. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa z abstraktów konferencyjnych dotyczących badania o akronimie OlympiAD [14]-[25].**

Referencja	Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa				
[14]	Brak nowych danych				
[15]	<p><u>Profil bezpieczeństwa</u> - zdarzenia niepożądane (AE) <math>\geq 3</math> stopnia wystąpiły u 36,6% i 50,5% pacjentów leczonych olaparybem i chemioterapią standardową.</p> <p>Odsetek pacjentów leczonych olaparybem w porównaniu do chemioterapii standardowej, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane <math>\geq 3</math> stopnia.</p>				
	<b>Grupa badana, olaparyb N=205 n (%)</b>	<b>Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa N=91 n (%)</b>	<b>RR [95% CI]</b>	<b>Wartość p</b>	<b>NNH/NNH [95% CI]</b>
	75 (36,6%)	46 (50,5%)	0,72 [0,55 – 0,95]	<0,05	NNH=7 [3 – 56]
[16]	<p><u>Skuteczność kliniczna</u> - najlepszą odpowiedź HR-QoL w postaci „poprawy” (wzrost zmiany o <math>\geq 10</math> punktów w ciągu dwóch wizyt w odstępie <math>\geq 21</math> dni) zaobserwowano u 34% pacjentów leczonych olaparybem w porównaniu z 13% pacjentów leczonych chemioterapią standardową.</p> <p>Odsetek pacjentów leczonych olaparybem w porównaniu do chemioterapii standardowej, u których zaobserwowano najlepszą odpowiedź HR-QoL.</p>				
	<b>Grupa badana, olaparyb N=205 n (%)</b>	<b>Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa N=97 n (%)</b>	<b>RB [95% CI]</b>	<b>Wartość p</b>	<b>NNT [95% CI]</b>
	70 (34%)	13 (13%)	2,54 [1,52 – 4,40]	<0,05	NNT=5 [4 – 10]
[17]	<p><u>Profil bezpieczeństwa</u> - zdarzenia niepożądane <math>\geq 3</math> stopnia wystąpiły u 46% i 59% pacjentów otrzymujących odpowiednio olaparyb i chemioterapię standardową. Najczęstszym AE <math>\geq 3</math> stopnia była niedokrwistość; - w obu grupach leczenia 7% pacjentów przerwało leczenie w ramach badania z powodu zdarzeń niepożądanych (n=4, olaparyb; n=2, chemioterapia standardowa).</p> <p>Odsetek pacjentów leczonych olaparybem w porównaniu do chemioterapii standardowej, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane <math>\geq 3</math> stopnia.</p>				
	<b>Grupa badana, olaparyb N=59 n (%)</b>	<b>Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa N=27 n (%)</b>	<b>RR [95% CI]</b>	<b>Wartość p</b>	<b>NNH [95% CI]</b>
	27 (46%)	16 (59%)	0,77 [0,51 – 1,21]	>0,05	-

Referencja	Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa																																			
	<p>Odsetek pacjentów leczonych olaparybem w porównaniu do chemioterapii standardowej, który przerwał leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grupa badana, olaparyb N=59 n (%)</th> <th>Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa N=27 n (%)</th> <th>RR [95% CI]</th> <th>Wartość p</th> <th>NNT/NNH [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4 (7%)</td> <td>2 (7%)</td> <td>0,91 [0,21 – 4,14]</td> <td>&gt;0,05</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Grupa badana, olaparyb N=59 n (%)	Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa N=27 n (%)	RR [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]	4 (7%)	2 (7%)	0,91 [0,21 – 4,14]	>0,05	-																									
Grupa badana, olaparyb N=59 n (%)	Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa N=27 n (%)	RR [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]																																
4 (7%)	2 (7%)	0,91 [0,21 – 4,14]	>0,05	-																																
[18]	<p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odnotowano niski odsetek przerwania leczenia z powodu toksyczności (4,9% w przypadku olaparybu w porównaniu z 7,7% w przypadku chemioterapii standardowej);</li> <li>- niedokrwistość, nudności, wymioty, zmęczenie i ból głowy były częstsze w przypadku olaparybu, a neutropenia, zmniejszenie liczby białych krwinek i erytrocytostezja dłoniowo-podeszwowa były częstsze w przypadku chemioterapii standardowej;</li> <li>- niedokrwistość <math>\geq 3</math> stopnia występowała częściej w ramionach z olaparybem niż w grupie chemioterapii standardowej;</li> <li>- więcej pacjentów z olaparybem wymagało transfuzji krwi (18,0%) niż pacjentów z chemioterapią standardową (5,5%) i częściej stosowano środki stymulujące erytropoetynę z olaparybem niż z chemioterapią standardową (5,9% vs 1,0%);</li> <li>- neutropenia <math>\geq 3</math> stopnia występowała częściej u pacjentów otrzymujących chemioterapię standardową zamiast olaparybu.</li> </ul> <p>Odsetek pacjentów leczonych olaparybem w porównaniu do chemioterapii standardowej, który przerwał leczenie z powodu toksyczności.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grupa badana, olaparyb N=205 n (%)</th> <th>Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa N=91 n (%)</th> <th>RR [95% CI]</th> <th>Wartość p</th> <th>NNT/NNH [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 (4,9%)</td> <td>7 (7,7%)</td> <td>0,63 [0,25 – 1,57]</td> <td>&gt;0,05</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Odsetek pacjentów leczonych olaparybem w porównaniu do chemioterapii standardowej, który wymagał transfuzji krwi i podawania środków stymulujących erytropoetynę.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grupa badana, olaparyb N=205 n (%)</th> <th>Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa N=91 n (%)</th> <th>RR [95% CI]</th> <th>Wartość p</th> <th>NNT/NNH [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;"><b>Tranzfuzja krwi</b></td> </tr> <tr> <td>37 (18%)</td> <td>5 (5,5%)</td> <td>3,28 [1,40 – 7,95]</td> <td>&lt;0,05</td> <td>NNH=7 [5 – 21]</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;"><b>Podawanie środków stymulujących erytropoetynę</b></td> </tr> <tr> <td>12 (5,9%)</td> <td>1 (1,0%)</td> <td>5,32 [0,91 – 31,78]</td> <td>&gt;0,05</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Grupa badana, olaparyb N=205 n (%)	Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa N=91 n (%)	RR [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]	10 (4,9%)	7 (7,7%)	0,63 [0,25 – 1,57]	>0,05	-	Grupa badana, olaparyb N=205 n (%)	Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa N=91 n (%)	RR [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]	<b>Tranzfuzja krwi</b>					37 (18%)	5 (5,5%)	3,28 [1,40 – 7,95]	<0,05	NNH=7 [5 – 21]	<b>Podawanie środków stymulujących erytropoetynę</b>					12 (5,9%)	1 (1,0%)	5,32 [0,91 – 31,78]	>0,05	-
Grupa badana, olaparyb N=205 n (%)	Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa N=91 n (%)	RR [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]																																
10 (4,9%)	7 (7,7%)	0,63 [0,25 – 1,57]	>0,05	-																																
Grupa badana, olaparyb N=205 n (%)	Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa N=91 n (%)	RR [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]																																
<b>Tranzfuzja krwi</b>																																				
37 (18%)	5 (5,5%)	3,28 [1,40 – 7,95]	<0,05	NNH=7 [5 – 21]																																
<b>Podawanie środków stymulujących erytropoetynę</b>																																				
12 (5,9%)	1 (1,0%)	5,32 [0,91 – 31,78]	>0,05	-																																
[19]	<u>Brak nowych danych</u>																																			
[20]	<p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mediana PFS i PFS2 (oceniany przez badacza) były dłuższe, a odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) wyższy dla olaparybu w porównaniu z chemioterapią standardową dla TNBC i punktów ER/PgR+;</li> <li>- mediana PFS była dłuższa dla olaparybu niż dla chemioterapii standardowej w obu podgrupach z mutacją w genach <i>BRCA</i> (<i>BRCA1</i>: 5,6 vs 3,0 miesiący, HR=0,54 [95% CI: 0,37 - 0,79]; <i>BRCA2</i>: 9,0 vs 4,2 miesiący, HR=0,68 [95% CI: 0,45 - 1,07]);</li> <li>- ORR był wyższy w przypadku olaparybu w porównaniu z chemioterapią standardową odpowiednio dla mutacji w genie <i>BRCA1</i> (55% vs 19%), <i>BRCA2</i> (66% vs 40%).</li> </ul>																																			
[21]	<u>Brak nowych danych</u>																																			

Referencja	Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa
[22]	<u>Brak nowych danych</u>
[23]	<u>Brak nowych danych</u>
[24]	Przewidywana ekspozycja dla tabletki olaparybu (300 mg) u pacjentek z rakiem piersi była podobna do obserwowanej u pacjentek z rakiem jajnika. Zależność E-R zaobserwowano tylko dla Hb, a model przewidywał niewielkie zmiany w stężeniach Hb przy poziomie dawkowania 300 mg.
[25]	Brak wyników

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); PFS - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*); PFS2 – czas od randomizacji do drugiej progresji lub zgonu; ORR – odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*); TBNC – rak piersi potrójnie ujemny (ang. *triple negative breast cancer*).

### **5.2.3. PODSUMOWANIE ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ORAZ PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENEK Z MUTACJAMI *BRCA1/2*, U KTÓRYCH WYSTĘPUJE HER2-UJEMNY MIEJSCOWO ZAAWANSOWANY LUB PRZERZUTOWY RAK PIERSI, KTÓRZY WCZEŚNIEJ OTRZYMYWALI CHEMIOTERAPIĘ W RAMACH LECZENIA NEOADJUWANTOWEGO LUB Z POWODU CHOROBY ROZSIANEJ**

Wyniki badania o akronimie OlympiAD [10]-[27] wykazały, że stosowanie olaparybu w dawce 300 mg/2 razy na dobę w monoterapii w porównaniu z chemioterapią standardową w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozlanej wiązało się z:

- istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od wystąpienia progresji lub zgonu o 2,8 miesiąca (7,0 vs 4,2 miesiąca) oraz redukcją ryzyka progresji lub zgonu wynoszącą 42,0% (HR=0,58; 95% CI: 0,43 - 0,80; p<0,001) [10];
- istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem mediany czasu do wystąpienia drugiej progresji choroby o 3,9 miesiąca (13,2 vs 9,3 miesiąca) oraz redukcją ryzyka drugiej progresji lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn o 43,0% w ocenie badacza (HR=0,57; 95% CI: 0,40 - 0,83; p=0,003) [10];
- istotnie statystycznie i klinicznie większą szansą osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi na leczenie zmian mierzalnych, w ocenie niezależnej komisji (57,6% vs 22,2%). Całkowitą odpowiedź zaobserwowano u 9,0% pacjentów leczonych za pomocą olaparybu i u 1,5% pacjentów z grupy standardowej chemioterapii [12];
- wydłużeniem mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie do 6,9 miesiąca (zakres: 2,8 – 10,1) w ramieniu olaparybu i 4,5 miesiąca (zakres: 2,7 – 8,5) w ramieniu chemioterapii standardowej [12];
- istotną statystycznie i klinicznie poprawą ogólnego stanu zdrowia/jakości życia we wszystkich punktach czasowych, ocenianego za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, z wynikiem  $3,9 \pm 1,2$  pkt w grupie leczonej olaparybem i  $-3,6 \pm 2,2$  pkt w grupie chemioterapii standardowej, z odpowiednią szacunkową różnicą MD=7,5 punktu (95% CI: 2,48 - 12,44; p=0,0035) [11];
- mediana czasu do klinicznie znaczącego zmniejszenia wyniku QLQ-C30 nie została osiągnięta w grupie badanej, ale wynosiła 15,3 miesiąca w grupie kontrolnej (HR=0,44; 95% CI: 0,25 - 0,77; p=0,004). Ogólne wyniki uległy pogorszeniu u mniejszej liczby pacjentów w ramieniu olaparybu w porównaniu z chemioterapią standardową po 6 miesiącach leczenia (18,5% vs 38,8%) i 12 miesiącach leczenia (36,0% vs 46,5%) [11].

W zakresie przeżycia całkowitego, mediana przeżycia całkowitego w grupie badanej wyniosła 19,3 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 17,1 miesiąca. Obserwowana różnica między grupami nie była istotna statystycznie (HR=0,90; 95% CI: 0,66 - 1,23; p=0,513), niemniej jednak widoczny był trend na korzyść olaparybu. Odsetek żyjących pacjentek w 6. miesiącu od rozpoczęcia badania wynosił 93,1% oraz 85,8%, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej; w 12. miesiącu: 72,7% vs 69,2%, a w 18. miesiącu od rozpoczęcia leczenia: 54,1% vs 48,0%.

Olaparyb był ogólnie dobrze tolerowany a pojawiające się zdarzenia niepożądane, głównie o 1. lub 2. stopniu nasilenia, były zgodne ze znanymi skutkami ubocznymi leczenia olaparybem, bez nadmiernych ciężkich zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu i rzadko prowadziły do trwałego odstawienia leczenia. Częstość zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia była niższa w grupie leczonej olaparybem niż w grupie chemioterapii standardowej (odpowiednio 38,0% i 49,5%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 4. i 5. wyniosła odpowiednio 3,4% i 0% w grupie olaparybu oraz odpowiednio 12,1% i 1,1% w grupie chemioterapii standardowej. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi  $\geq 3$  stopnia była anemia w ramieniu olaparybu (16,1%) i neutropenia w ramieniu chemioterapii standardowej (26,4%) [12].

**Podsumowując, badanie o akronimie OlympiAD wykazało, że leczenie olaparybem, wśród pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi z przerzutami i mutacją *BRCA1/2* w linii germinalnej, zapewnia istotną poprawę długości przeżycia wolnego od progresji choroby i zmniejsza ryzyko progresji choroby przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa, i jakości życia zależnej od zdrowia w porównaniu do chemioterapii standardowej (kapecytabina, erybulina, winorelbina). Olaparyb w postaci tabletek zapewnia łatwość podawania doustnego, a skutki uboczne są na ogół możliwe do opanowania lub ustępują samoistnie.**



### 5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU W POŚREDNIM PORÓWNIANIU Z TALAZOPARYBEM W LECZENIU PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM PIERSI

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie olaparybu z talazoparybem, jedynym odpowiednim komparatorem w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami *BRCA1/2*. W związku z tym, że zidentyfikowano badanie RCT o akronimie OlympiAD [10]-[27], bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa pomiędzy interwencją wnioskowaną – olaparybem a chemioterapią jednolekową (kapecytabiną, winorelbiną lub erybuliną) u pacjentów z przerzutowym, HER2-ujemnym rakiem piersi (ER+/PgR+ lub ER-/PgR-), z patogenną lub prawdopodobnie patogenną germinalną mutacją w genach *BRCA1/2* rozważono przeprowadzenie porównania pośredniego z talazoparybem przez wspólny komparator, tj. chemioterapię z wyboru lekarza.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań dla talazoparybu, potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego, w populacji pacjentów zaawansowanym rakiem piersi z mutacją *BRCA1/2*, zidentyfikowano badanie randomizowane o akronimie EMBRACA [48]-[62] porównujące skuteczność oraz bezpieczeństwo talazoparybu z chemioterapią z wyboru lekarza (kapecytabiną, winorelbiną, erybuliną lub gemcytabiną).

Porównanie metodyki powyższych badań RCT oraz ocenę możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 34. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa olaparybu względem talazoparybu, w populacji pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*.**

Badanie kliniczne	Badanie o akronimie OlympiAD [10]-[27]	Badanie o akronimie EMBRACA [48]-[62]
<b>Metodyka badania</b>	Badanie fazy III, randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe (169 ośrodków, w tym 7 w Polsce), (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> ).	Badanie fazy III, randomizowane, otwarte, dwuramiennie, wieloośrodkowe (362 ośrodki, w tym 20 w Polsce) (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> ).
<b>Populacja/ najważniejsze kryteria włączenia</b>	<p>Pacjenci z przerzutowym, HER2-ujemnym rakiem piersi z obecnością germinalnej mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>, N=302.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>- potwierdzony histologicznie lub cytologicznie przerzutowy HER2- rak piersi HR+ (ER+, PR+ lub obydwa);</li> <li>- obecność mutacji germinalnych <i>BRCA1/2</i> (patogennych lub prawdopodobnie patogennych);</li> <li>- wcześniejsze leczenie <math>\leq 2</math> schematami chemioterapii z powodu choroby przerzutowej;</li> </ul>	<p>Pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi z obecnością germinalnej mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>, N=431.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>- potwierdzony histologicznie lub cytologicznie rak piersi przerzutowy lub miejscowo zaawansowany, nie kwalifikujący się do terapii z intencją wyleczenia;</li> <li>- obecność mutacji germinalnych <i>BRCA1/2</i>, potwierdzona przez badanie centralne (patogennych lub prawdopodobnie patogennych);</li> <li>- wcześniejsze leczenie <math>\geq 3</math> liniami chemioterapii w zaawansowanym raku piersi;</li> </ul>

Badanie kliniczne	Badanie o akronimie OlympiAD [10]-[27]	Badanie o akronimie EMBRACA [48]-[62]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe antracyklinami lub taksanami (o ile nie było przeciwwskazań);</li> <li>- leczenie <math>\geq 1</math> terapią hormonalną (adjuwantową lub terapią w leczeniu raka przerzutowego) pacjentów z HR+ rakiem piersi, u których w trakcie leczenia wystąpiła progresja choroby (z wyjątkiem przypadków, do leczenia których terapia hormonalna uważana była za niewłaściwą);</li> <li>- dozwolona wcześniejsza terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa związkami platyny, jeśli od ostatniej przyjętej dawki upłynęło co najmniej 12 miesięcy oraz w leczeniu zaawansowanego raka piersi, jeżeli w trakcie leczenia nie odnotowano progresji choroby;</li> <li>- prawidłowa wyjściowa czynność narządów i szpiku kostnego oraz mierzalna choroba, którą zdefiniowano jako obecność <math>\geq 1</math> zmiany odpowiedniej do oceny początkowej i późniejszych ocen progresji choroby zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami oceny odpowiedzi w guzach twardych (RECIST).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze leczenie taksanami i/lub antracyklinami, o ile nie występowały przeciwwskazania do takiej terapii;</li> <li>- wcześniejsza terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa oparta na platynie była dozwolona, pod warunkiem, że pacjent miał przerwę bez choroby trwającą co najmniej 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki;</li> <li>- nie było ograniczeń co do liczby wcześniejszych terapii hormonalnych otrzymanych przez pacjentki z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych;</li> <li>- pacjenci z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego byli włączani pod warunkiem, że ostatecznie zakończyli leczenie miejscowe, mieli ustabilizowane zmiany w kolejnych badaniach obrazowych i otrzymywali glikokortykosteroidy w niskich dawkach lub nie wymagali takiego leczenia.</li> </ul>
<p><b>Dawkowanie/ okres leczenia i obserwacji</b></p>	<p><u>Grupa badana:</u> olaparyb w monoterapii w dawce 300 mg/1x dziennie (150 mg/2x dziennie), N=205.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> chemioterapia jednolekowa, N=97:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kapecytabina doustnie w dawce o 2 500 mg/m<sup>2</sup>/1 raz dziennie przez 14 dni w 21-dniowym cyklu;</li> <li>- erybulina w postaci infuzji w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> podawana w 1. i 8. dniu w 21-dniowym cyklu;</li> <li>- winorelbina dożylnie w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> podawana w 1. i 8. dniu w 21-dniowym cyklu.</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji w fazie RCT:</u> mediana <i>follow-up</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dla olaparybu 14,5 mies. (zakres: 2,1 - 29,5);</li> <li>- dla chemioterapii 14,1 mies. (zakres: 0 - 28,2).</li> </ul>	<p><u>Grupa badana:</u> talazoparyb w monoterapii w dawce 1 mg doustnie/1x dziennie, N=287.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> chemioterapia jednolekowa, N=144:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kapecytabina doustnie w dawce o 1 250 mg/m<sup>2</sup>/2 razy dziennie od 1 do 14 dnia w 21-dniowym cyklu, N=55;</li> <li>- erybulina w postaci infuzji w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> (ekwiwalent erybuliny: 1,23 mg/m<sup>2</sup>), od 1 do 8 dnia w 21-dniowym cyklu, N=50;</li> <li>- gemcytabina w dawce 1 250 mg/m<sup>2</sup>, cotygodniowa infuzja w dniach 1., 8. i 15. w 21-dniowym cyklu, N=12;</li> <li>- winorelbina w dawce 30 mg/m<sup>2</sup>, cotygodniowa infuzja w dniach 1., 8. i 15. w 21-dniowym cyklu, N=9.</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji w fazie RCT:</u> mediana <i>follow-up</i> dla PFS wyniosła 11,2 mies.</p>
<p><b>Projekt badania [okres przed i po randomizacji]</b></p>	<p>Pacjenci zostali losowo przydzieleni, w stosunku 2:1, do otrzymywania tabletek olaparybu (300 mg dwa razy na dobę) lub standardowej terapii z jednym z następujących trzech wcześniej określonych schematów chemioterapii: kapecytabina, erybulina lub winorelbina. Przypisane leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych skutków toksycznych. Po wystąpieniu progresji choroby, leczenie pozostawało w gestii badacza. Zmiana na olaparyb nie była dozwolona w tym badaniu.</p>	<p>Pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi poddano randomizacji w stosunku 2:1. Pacjenci zostali poddani centralnej randomizacji ze stratyfikacją według liczby wcześniejszych schematów chemioterapii cytotoksycznej dla otrzymanej zaawansowanej choroby (0 vs. 1 do 3), statusu receptora hormonalnego (potrójnie ujemny vs. dodatni receptor hormonalny) oraz przerzutów do OUN w wywiadzie (tak lub nie). Pacjentki z rakiem piersi z dodatnim receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 nie kwalifikowały się do udziału w tym badaniu.</p>
<p><b>Oceniane punkty końcowe</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- czas przeżycia wolny od progresji (PFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy;</li> <li>- przeżycie całkowite (OS);</li> <li>- czas do wystąpienia drugiej progresji (PFS2) (niewybrane do porównania);</li> <li>- wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR);</li> <li>- jakość życia;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- czas przeżycia wolny od progresji (PFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy;</li> <li>- przeżycie całkowite (OS);</li> <li>- wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR);</li> <li>- odsetek korzyści klinicznych po 24 tygodniach (niewybrane do porównania);</li> <li>- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) (niewybrane do porównania);</li> </ul>

Badanie kliniczne	Badanie o akronimie OlympiAD [10]-[27]	Badanie o akronimie EMBRACA [48]-[62]
		- jakość życia; - profil bezpieczeństwa.
<b>Finalna ocena możliwości porównania pośredniego w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa z badaniem dla olaparybu</b>	-	<b>Z uwagi na podobną metodologię, zbliżone kryteria włączenia/wykluczenia oraz definicję części punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, przeprowadzenie porównania pośredniego z badaniem EMBRACA uznano za możliwe.</b>

Szczegółowa charakterystyka (ang. *critical appraisal*) badania RCT o akronimie EMBRACA [48]-[62] dla talazoparybu, ostatecznie uwzględnionego w porównaniu pośrednim z olaparybem znajduje się w Aneksie, w rozdz. 14.4.

Badania OlympiAD [10]-[27] i EMBRACA [48]-[62] były randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, przeprowadzone w populacji pacjentów z przerzutowym (badanie OlympiAD) lub miejscowo zaawansowanym i przerzutowym (badanie EMBRACA) rakiem piersi z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*. Kryteriach włączenia do obu badań były bardzo zbliżone:

- w badaniu OlympiAD [10]-[27] uczestniczyli chorzy w wieku  $\geq 18$  lat, z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi z obecnością patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji germinalnych w genach *BRCA1/2*;
- w badaniu EMBRACA [48]-[62] uczestniczyli chorzy w wieku  $\geq 18$  lat, z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, nie kwalifikującym się do terapii z intencją wyleczenia, z obecnością patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji germinalnych w genach *BRCA1/2*.

Okres obserwacji w fazie RCT w badaniu OlympiAD [10]-[27] wynosił 14,5 miesiąca dla ramienia, w którym stosowano olaparyb i 14,1 miesiąca dla standardowej chemioterapii w grupie kontrolnej. W badaniu EMBRACA [48]-[62] mediana okresu obserwacji dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. czasu przeżycia wolnego od progresji, wynosiła 11,2 miesiąca. Dawki stosowanych interwencji (olaparybu, talazoparybu) były zgodne z zalecanymi w Charakterystykach produktów leczniczych Lynparza® [63] i Talzena® [200].

Podstawową różnicą pomiędzy oba badaniami był inny schemat chemioterapii w grupach kontrolnych. W badaniu OlympiAD pacjentom podawano kapecytabinę, winorelbinę i erybulinę a w badaniu EMBRACA dodatkowo gemcytabinę. Jednak wytyczne NCCN i PTOK nie wskazują, która z opcji, tj. antymetabolity (kapecytabina, gemcytabina) czy inhibitory mikrotubul (winorelbina, erybulina) jest lepsza i wymieniają je zamiennie na tym samym etapie leczenia, zatem można wnioskować o porównywalnej skuteczności ww. leków [152], [163].

Porównanie charakterystyki wyjściowej pacjentów zrekrutowanych do obu badań, pod względem najważniejszych cech demograficznych i przebiegu choroby przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 35. Porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi zrekrutowanych do badań OlympiAD [10]-[27] i EMBRACA [48]-[62].**

Cecha		Badanie o akronimie OlympiAD [10]-[27]	Badanie o akronimie EMBRACA [48]-[62]
<b>Wiek, mediana (zakres) [lata]</b>		Grupa badana (olaparyb): 44 (22; 76) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 45 (24; 68)	Grupa badana (talazoparyb): 45 (27; 84) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 50 (24; 88)
<b>Płeć żeńska, n (%)</b>		Grupa badana (olaparyb): 200 (97,6) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 95 (97,4)	Grupa badana (talazoparyb): 280 (98,6) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 141 (97,9)
<b>Stan sprawności wg EOCG, n (%)</b>	<b>0</b>	Grupa badana (olaparyb): 148 (72,2) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 62 (63,9)	Grupa badana (talazoparyb): 153 (53,3) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 84 (58,3)
	<b>1</b>	Grupa badana (olaparyb): 57 (27,8) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 35 (36,1)	Grupa badana (talazoparyb): 127 (44,3) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 135 (39,6)
	<b>2</b>	-	Grupa badana (talazoparyb): 6 (2,1) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 2 (1,4)
<b>Mutacja BRCA, n (%)</b>	<b>BRCA 1</b>	Grupa badana (olaparyb): 117 (57,1) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 51 (52,6)	Grupa badana (talazoparyb): 133 (46,3) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 63 (43,8)
	<b>BRCA 2</b>	Grupa badana (olaparyb): 84 (41,0) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 46 (47,4)	Grupa badana (talazoparyb): 154 (53,7) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 81 (56,2)
<b>Receptor hormonalny, n (%)</b>	<b>HR+</b>	Grupa badana (olaparyb): 103 (50,2) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 49 (50,5)	Grupa badana (talazoparyb): 157 (54,7) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 84 (58,3,9)
	<b>TNBC</b>	Grupa badana (olaparyb): 102 (49,8) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 48 (49,5)	Grupa badana (talazoparyb): 130 (45,3) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 60 (41,7)
<b>Linie chemioterapii w przypadku przerzutów/ raka zaawansowanego, n (%)</b>	<b>0</b>	Grupa badana (olaparyb): 68 (33,2) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 31 (32,0)	Grupa badana (talazoparyb): 111 (38,7) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 54 (37,5)
	<b>1</b>	Grupa badana (olaparyb): 80 (39,0) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 42 (43,3)	Grupa badana (talazoparyb): 107 (37,3) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 54 (37,5)
	<b>2</b>	Grupa badana (olaparyb): 57 (27,8) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 24 (24,7)	Grupa badana (talazoparyb): 57 (19,9) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 28 (19,4)
	<b>3</b>	-	Grupa badana (talazoparyb): 12 (4,2) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 8 (5,6)
<b>Wcześniejsza chemioterapia oparta na pochodnych platyny, n (%)</b>		Grupa badana (olaparyb): 60 (29,3) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 26 (26,8)	Grupa badana (talazoparyb): 46 (16,0) Grupa kontrolna (chemioterapia standardowa): 30 (20,8)
<b>Odsetek pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym, n (%)</b>		-	26 (6,0)
<b>Odsetek pacjentów z rakiem przerzutowym, n (%)</b>		302 (100,0)	405 (94,0)

Do badania OlympiAD włączono wyłącznie pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (100,0%) a do badania EMBRACA pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym oraz pacjentów z rakiem przerzutowym. Odsetek pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym w badaniu EMBRACE wynosił około 6,0%, stąd można mówić o porównywalnym odsetku pacjentów ze zdiagnozowanym przerzutowym stadium raka piersi w obu badaniach (100,0% w badaniu OlympiAD vs 94,0% w badaniu EMBRACA). Pacjenci kwalifikowani do badania OlympiAD mieli prawidłowy lub nieznacznie obniżony stan funkcjonowania związany z oceną sprawności wg ECOG (poziom 0 lub 1), natomiast do badania EMBRACA włączono także pacjentów ze stanem sprawności 2, ale odsetek tych pacjentów był niewielki w porównaniu do pacjentów w stanie sprawności 0-1 (2,1% w grupie stosującej talazoparyb i 1,4% w grupie standardowej chemioterapii). Pacjenci uczestniczący w badaniu OlympiAD musieli wcześniej otrzymać leczenie  $\leq 2$  schematami chemioterapii w kierunku choroby przerzutowej a pacjenci z badania EMBRACA  $\geq 3$  linii chemioterapii w zaawansowanym raku piersi, z preferencją leczenia neoadjuwantowego lub adjuwantowego antracyklinami lub taksanami (o ile nie było przeciwwskazań). Terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa oparta na pochodnych platyny była dozwolona, pod warunkiem, że pacjent miał przerwę bez choroby trwającą co najmniej 6. (EMBRACA) lub 12. (OlympiAD) miesięcy po podaniu ostatniej dawki. W badaniu OlympiAD pacjent z dodatnim receptorem hormonalnym mógł być leczony  $\geq 1$  terapią hormonalną (adjuwantową lub terapią w leczeniu raka przerzutowego) a w badaniu EMBRACE nie było ograniczeń co do liczby przyjętych wcześniej terapii hormonalnych. Pomimo pewnych różnic, końcowe charakterystyki wyjściowe pacjentów zrekrutowanych do badań OlympiAD [10]-[27] i EMBRACA [48]-[62] były podobne pod względem cech demograficznych i nasilenia choroby.

Oceniono, że z uwagi na podobną metodykę, kryteria włączenia/wykluczenia, charakterystykę wyjściową i oceniane punkty końcowe jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego olaparybu z talazoparybem, z wykorzystaniem badań OlympiAD [10]-[27] i EMBRACA [48]-[62], z zastosowaniem chemioterapii z wyboru lekarza, jako wspólnego komparatora.

**Wyniki porównania pośredniego należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze liczne ograniczenia, opisane szczegółowo w rozdziale 10.**

Wykresy przedstawiające wyniki porównań pośrednich przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 14.9.

### 5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU W POŚREDNIM PORÓWNANIU Z TALAZOPARYBEM W LECZENIU PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM PIERSI

Przeprowadzenie porównania pomiędzy olaparybem a talazoparybem uwzględniając wspólny komparator w postaci chemioterapii standardowej było możliwe dla danych punktów końcowych z zakresu skuteczności: czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression-free Survival*, PFS), przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*, OS), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *Objective Response Rate*, ORR) oraz jakości życia. Z porównania wykluczono czas do wystąpienia drugiej progresji choroby (PFS2) z badania OlympiAD oraz odsetek korzyści klinicznych po 24. tygodniach i czas trwania odpowiedzi na leczenie z badania EMBRACE, ponieważ te punkty końcowe nie były określane w obu badaniach.

#### Czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression-Free Survival*, PFS)

Czas przeżycia wolny od progresji choroby był pierwszorzędnym punktem końcowym w obu badaniach. W badaniu o akronimie OlympiAD [10]-[27], czas przeżycia wolny od progresji choroby definiowano jako czas od randomizacji do obiektywnej progresji choroby radiologicznej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Mediana czasu trwania obserwacji w badaniu OlympiAD wyniosła 14,5 miesiąca (zakres: 2,1 - 29,5) w grupie olaparybu i 14,1 miesiąca (zakres: 0 - 28,2) w grupie standardowej chemioterapii. Natomiast w badaniu o akronimie EMBRACA [48]-[62] przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowano jako czas od randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji radiologicznej zgodnie z RECIST lub datą zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Mediana czasu obserwacji dla przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 11,2 miesiąca.

**Tabela 36. Skuteczność kliniczna olaparybu w porównaniu pośrednim z talazoparybem (poprzez standardową chemioterapię) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – czas przeżycia wolny od progresji choroby [10], [48].**

Parametr	Grupa badana olaparyb, N=205 [10]	Wspólny komparator		Grupa badana talazoparyb, N=287[48]
		Standardowa chemioterapia, N=97 [10]	Standardowa chemioterapia, N=144 [48]	
Przeżycie wolne od progresji choroby, mediana (miesiące) HR [95% CI]*	7,0 [brak danych]	4,2 [brak danych]	5,6 [4,2 - 6,7]	8,6 [7,2 - 9,3]
	HR=0,58 [0,43 - 0,80] p<0,001		HR=0,54 [0,41 - 0,71] p<0,001	
Wynik porównania pośredniego^ HR [95% CI] (model <i>fixed</i> )	HR=1,07 [0,71 - 1,63] p>0,05			

\* wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w pośrednim porównaniu do talazoparybu, w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ )** różnic w zakresie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=1,07; 95% CI: 0,71 - 1,63;  $p > 0,05$ ) w okresie obserwacji wynoszącym 11,2 – 14,5 miesięcy.

#### Przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival, OS*)

Przeżycie całkowite było drugorzędowym punktem końcowym w obu badaniach. Mediana czasu trwania obserwacji w badaniu OlympiAD wyniosła 14,5 miesiąca (zakres: 2,1 - 29,5) w grupie olaparybu i 14,1 miesiąca (zakres: 0 - 28,2) w grupie standardowej chemioterapii w pierwszym punkcie odcięcia zbierania danych (DCO1) [10] oraz 25,3 miesiąca w grupie olaparybu i 26,3 miesiąca w grupie chemioterapii standardowej w przypadku drugiego odcięcia danych (DCO2) [12]. Mediana czasu obserwacji w badaniu EMBRACA wyniosła odpowiednio 44,9 dla grupy leczonej talazoparybem i 36,8 miesiąca dla grupy chemioterapii [51].

Przeżycie całkowite w badaniu OlympiAD [10]-[27] było oceniane w dwóch pośrednich analizach: DCO1 w 09.12.2016 roku i DCO2 w 25.09.2017 roku a wyniki dla obu punktów odcięcia danych przedstawiono oddzielnie.

**Tabela 37. Skuteczność kliniczna olaparybu w porównaniu pośrednim z talazoparybem (poprzez standardową chemioterapię) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – przeżycie całkowite; pierwszy punkt odcięcia zbierania danych w badaniu OlympiAD (DCO1) [10], [51].**

Parametr	Grupa badana olaparyb, N=205 [10]	Wspólny komparator		Grupa badana talazoparyb, N=287 [51]
		Standardowa chemioterapia, N=97 [10]	Standardowa chemioterapia, N=144 [51]	
Przeżycie całkowite, mediana (miesiące) HR [95% CI]*	19,3 [brak danych]	19,6 [brak danych]	19,5 [17,4 - 22,4]	19,3 [16,6 - 22,5]
	HR=0,90 [0,63 - 1,29] p=0,57		HR=0,848 [0,670 - 1,073] p=0,17	
Wynik porównania pośredniego^ HR [95% CI] (model <i>fixed</i> )	HR=1,06 [0,69 - 1,63] p>0,05			

\* wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w pośrednim porównaniu do talazoparybu, w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ )** różnic w zakresie przeżycia całkowitego (HR=1,06; 95% CI: 0,69 - 1,63;  $p > 0,05$ ) w pierwszym punkcie odcięcia zbierania danych w badaniu OlympiAD.

**Tabela 38. Skuteczność kliniczna olaparybu w porównaniu pośrednim z talazoparybem (poprzez standardową chemioterapię) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – przeżycie całkowite; drugi punkt odcięcia zbierania danych w badaniu OlympiAD (DCO2; finalna analiza) [11], [51].**

Parametr	Grupa badana olaparyb, N=205 [11]	Wspólny komparator		Grupa badana talazoparyb, N=287 [51]
		Standardowa chemioterapia, N=97 [11]	Standardowa chemioterapia, N=144 [51]	
Przeżycie całkowite, mediana (miesiące) HR [95% CI]*	19,3 [brak danych]	17,1 [brak danych]	19,5 [17,4 - 22,4]	19,3 [16,6 - 22,5]
	HR=0,90 [0,66 - 1,23] p=0,513		HR=0,848 [0,670 - 1,073] p=0,17	
Wynik porównania pośredniego^ HR [95% CI] (model <i>fixed</i> )	HR=1,06 [0,72 - 1,57] p>0,05			

\* wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w pośrednim porównaniu do talazoparybu, w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05)** różnic w zakresie przeżycia całkowitego (HR=1,06; 95% CI: 0,72 - 1,57; p>0,05) w drugim punkcie odcięcia danych w badaniu OlympiAD.

#### Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *Objective Response Rate*, ORR)

Kolejnym drugorzędowym punktem końcowym w obu badaniach było uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu trwania odpowiedzi w badaniu OlympiAD wyniosła 6,9 miesiąca (zakres: 2,8 - 10,1) w grupie olaparybu i 4,5 miesiąca (zakres: 2,7 - 8,5) w grupie chemioterapii standardowej [12], natomiast w badaniu EMBRACA mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 2,6 miesiąca w grupie talazoparybu i 1,7 miesiąca w grupie chemioterapii standardowej [48]. Podczas przeprowadzania analizy pod uwagę wzięto wyniki uzyskane podczas drugiego odcięcia zbierania danych w badaniu OlympiAD.

**Tabela 39. Skuteczność kliniczna olaparybu w porównaniu pośrednim z talazoparybem (poprzez standardową chemioterapię) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie [12], [48].**

Parametr	Grupa badana olaparyb [12]	Wspólny komparator		Grupa badana talazoparyb [48]
		Standardowa chemioterapia [12]	Standardowa chemioterapia [48]	
Obiektywna odpowiedź na leczenie, n/N (%) RB [95% CI]	95/165 (57,6%)	16/72 (22,2%)	31/114 (27,2%) [19,3 - 36,3]	137/219 (62,6%) [55,8 - 69,0]
	RB*=2,59 [1,65 - 4,07] p<0,05 NNT=3 [3; 5]		RB^=2,30 [1,67 - 3,16] p<0,05 NNT=3 [3; 5]	
Wynik porównania pośredniego^	RR=1,13			



Parametr	Grupa badana olaparyb [12]	Wspólny komparator		Grupa badana talazoparyb [48]
		Standardowa chemioterapia [12]	Standardowa chemioterapia [48]	
<b>RR [95% CI]</b> (model <i>fixed</i> )		[0,65 - 1,96] p>0,05		

\* wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w pośrednim porównaniu do talazoparybu, w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05)** różnic w zakresie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (RR=1,13; 95% CI: 0,65 - 1,96; p>0,05) podczas mediana czasu trwania odpowiedzi wynoszącym 1,7 – 4,5 miesiąca.

#### Jakość życia (ang. *Quality of Life, QoL*)

Jakość życia, definiowana jako czas do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia według wskaźnika ogólnej jakości życia, oceniano w obu badaniach za pomocą 30-punktowego kwestionariusza (QLQ-C30) Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka (EORTC) oraz w badaniu EMBRACA – dodatkowo za pomocą kwestionariusza QLQ-BR23, specyficznego dla raka piersi na początku każdego cyklu leczenia. W badaniu OlympiAD kwestionariusz wypełniał pacjent przed randomizacją po potwierdzeniu kwalifikacji i co 6 tygodni, aż do obiektywnej progresji choroby w ocenie badacza. Pacjenci, którzy przerwali leczenie z powodu toksyczności, kontynuowali ocenę aż do progresji choroby [10]. W badaniu EMBRACA porównywano wyniki sprzed rozpoczęcia leczenia, z początku każdego cyklu leczenia oraz z momentu zakończenia terapii [48].

**Tabela 40. Skuteczność kliniczna olaparybu w porównaniu pośrednim z talazoparybem (poprzez standardową chemioterapię) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – jakość życia [10], [48].**

Parametr	Grupa badana Olaparyb, N=191 [10]	Wspólny komparator		Grupa badana Talazoparyb, N=262 [48]
		Standardowa chemioterapia, N=73 [10]	Standardowa chemioterapia, N=144 [48]	
<b>Mediana czasu do klinicznie znaczącego pogorszenia jakości życia, mediana (miesiące) HR [95% CI]*</b>	Nie osiągnięto	15,3 [brak danych]	6,7 [4,9 - 12,6]	26,3 [16,3 - 30,5]
		<b>HR=0,44</b> <b>[0,25 - 0,77]</b> <b>p=0,004</b>	<b>HR=0,385</b> <b>[0,264 - 0,563]</b> <b>p&lt;0,05</b>	
<b>Wynik porównania pośredniego^</b> <b>HR [95% CI]</b> (model <i>fixed</i> )		HR=1,14 [0,58 - 2,25] p>0,05		

\* wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

---

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w pośrednim porównaniu do talazoparybu, w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ )** różnic w zakresie pogorszenia jakości życia (HR=1,14; 95% CI: 0,58 - 2,25;  $p > 0,05$ ).

### 5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU W POŚREDNIM PORÓWNIANIU Z TALAZOPARYBEM W LECZENIU PACJENTÓW Z ZAAWANSOWANYM LUB PRZERZUTOWYM RAKIEM PIERSI

Profil bezpieczeństwa określano u wszystkich pacjentów otrzymujących co najmniej jedną dawkę badanego leku, przez całe badanie i do 30 dni po zakończeniu leczenia w obu badaniach [12], [48]. Mediana całkowitego czasu trwania leczenia w badaniu OlympiAD wyniosła 8,2 miesiąca (zakres: 0,5 - 28,7) w grupie leczonej olaparybem i 3,4 miesiąca (zakres: 0,7 - 23,0) w grupie standardowej chemioterapii [12], natomiast w badaniu EMBRACE, 7,0 miesiąca (zakres: 0,8 - 36,9) w grupie leczonej talazoparybem i 4,5 miesiąca (zakres: 0,5 - 18,3) w grupie chemioterapii standardowej [48], [51].

Przeprowadzenie porównania pośredniego olaparybu z talazoparybem było możliwe dla zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki oraz poszczególnych zdarzeń dowolnego stopnia nasilenia, zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, włączając między innymi anemię, neutropenię, leukopenię, zmęczenie i ból pleców.

**Tabela 41. Bezpieczeństwo stosowania olaparybu w porównaniu pośrednim z talazoparybem (poprzez chemioterapię standardową) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia lub zmniejszenia dawki [12], [48], [50], [51].**

Parametr	Grupa badana Olaparyb, N=205 [12]	Wspólny komparator		Grupa badana Talazoparyb, N=286 [48], [50], [51]	Porównanie pośrednie (model fixed) RR [95% CI]^
		Standardowa chemioterapia, N=91 [12]	Standardowa chemioterapia, N=126 [48], [50], [51]		
<b>Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, n (%)</b>	200/205 (97,6%)	87/91 (95,6%)	123/126 (97,6%)	282/286 (98,6%)	RR=1,01 [0,95 - 1,07] p>0,05
	RR^=1,02 [0,97 - 1,07] p>0,05		RR^=1,01 [0,98; 1,04] p>0,05		
<b>Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia, n (%)</b>					
<b>Anemia</b>	82/205 (40,0%)	24/91 (26,4%)	23/126 (18,3%)	151/286 (52,8%)	RR=0,52 [0,30 - 0,90] p<0,05 NNT=5 [3 - 15]
	RR^=1,52 [1,04 - 2,22] P<0,05 NNH=7 [4 - 54]		RR^=2,89 [1,97 - 4,25] p<0,05 NNH=2 [2 - 3]		
<b>Neutropenia</b>	56/205 (27,3%)	45/91 (49,5%)	54/126 (42,9%)	99/286 (34,6%)	RR=0,68 [0,46 - 1,02] P>0,05
	RR^=0,55 [0,41 - 0,75] p<0,05 NNT=5 [3 - 10]		RR^=0,81 [0,62 - 1,04] p>0,05		
	33/205 (16,1%)	19/91 (20,9%)	17/126 (13,5%)	49/286 (17,1%)	

Parametr	Grupa badana Olaparyb, N=205 [12]	Wspólny komparator		Grupa badana Talazoparyb, N=286 [48], [50], [51]	Porównanie pośrednie (model fixed) RR [95% CI]^
		Standardowa chemioterapia, N=91 [12]	Standardowa chemioterapia, N=126 [48], [50], [51]		
Obniżenie liczby kwinek białych	RR <sup>^</sup> =0,77 [0,46 – 1,28] p>0,05			RR <sup>^</sup> =1,27 [0,76 – 2,12] p>0,05	RR=0,61 [0,30 – 1,25] p>0,05
Nudności	119/205 (58,0%)	32/91 (35,2%)	59/126 (46,8%)	139/286 (48,6%)	<b>RR=1,59</b> <b>[1,09 – 2,31]</b> <b>p&lt;0,05</b> <b>NNH=5</b> <b>[3 – 19]</b>
	<b>RR<sup>^</sup>=1,65</b> <b>[1,22 – 2,23]</b> <b>p&lt;0,05</b> <b>NNH=4</b> <b>[2 – 9]</b>			RR <sup>^</sup> =1,04 [0,83 – 1,29] p>0,05	
Wymioty	66/205 (32,2%)	14/91 (15,4%)	29/126 (23,0%)	71/286 (24,8%)	<b>RR=1,94</b> <b>[1,02 – 3,69]</b> <b>p&lt;0,05</b> <b>NNH=7</b> <b>[4 – 56]</b>
	<b>RR<sup>^</sup>=2,09</b> <b>[1,24 – 3,52]</b> <b>p&lt;0,05</b> <b>NNH=5</b> <b>[3 – 16]</b>			RR <sup>^</sup> =1,08 [0,74 – 1,57] p>0,05	
Biegunka	42/205 (20,5%)	20/91 (22,0%)	33/126 (26,2%)	63/286 (22,0%)	RR=1,11 [0,61 – 2,01] p>0,05
	RR <sup>^</sup> =0,93 [0,58 – 1,49] p>0,05			RR <sup>^</sup> =0,84 [0,58 – 1,21] p>0,05	
Zmniejszenie apetytu	35/205 (17,1%)	11/91 (12,1%)	28/126 (22,2%)	61/286 (21,3%)	RR=1,47 [0,70 – 3,10] p>0,05
	RR <sup>^</sup> =1,41 [0,75 – 2,65] p>0,06			RR <sup>^</sup> =0,96 [0,65 – 1,43] p>0,05	
Zmęczenie	61/205 (29,8%)	22/91 (24,2%)	54/126 (42,9%)	144/286 (50,3%)	RR=1,05 [0,65 – 1,69] p>0,05
	RR <sup>^</sup> =1,23 [0,81 – 1,87] p>0,05			RR <sup>^</sup> =1,17 [0,93 – 1,48] p>0,05	
Ból głowy	42/205 (20,5%)	14/91 (15,4%)	28/126 (22,2%)	93/286 (32,5%)	RR=0,91 [0,47 – 1,77] p>0,05
	RR <sup>^</sup> =1,33 [0,77 – 2,31] p>0,05			<b>RR<sup>^</sup>=1,46</b> <b>[1,01 – 2,11]</b> <b>p&lt;0,05</b> <b>NNH=9</b> <b>[5 – 129]</b>	
Erytrodystezja dłoniowo- podeszwowa	1/205 (0,5%)	19/91 (20,9%)	28/126 (22,2%)	4/286 (1,4%)	RR=0,37 [0,04 – 3,50] p>0,05
	<b>RR<sup>^</sup>=0,02</b> <b>[0,00 – 0,17]</b> <b>p&lt;0,05</b> <b>NNT=5</b> <b>[4 – 8]</b>			<b>RR<sup>^</sup>=0,06</b> <b>[0,02 – 0,18]</b> <b>p&lt;0,05</b> <b>NNT=5</b> <b>[4 – 8]</b>	
Zaparcia	26/205 (12,7%)	12/91 (13,25)	27/126 (21,4%)	63/286 (22,0%)	RR=0,94 [0,44 – 1,99] p>0,05
	RR <sup>^</sup> =0,96 [0,51 – 1,82] p>0,05			RR <sup>^</sup> =1,03 [0,69 – 1,53] p>0,05	
Ból pleców	30/205 (14,6%)	8/91 (8,8%)	20/126 (15,9%)	60/286 (21,0%)	RR=1,26 [0,53 – 3,01] p>0,05
	RR <sup>^</sup> =1,66 [0,79 – 3,49] p>0,05			RR <sup>^</sup> =1,32 [0,83 – 2,09] p>0,05	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia, n (%)*	10/205 (4,9%)	7/91 (7,7%)	12/126 (9,5%)	22/286 (7,7%)	RR=0,79 [0,25 – 2,48] p>0,05
	RR <sup>^</sup> =0,63 [0,25 – 1,61] p>0,05			RR <sup>^</sup> =0,81 [0,41 – 1,58] p>0,05	

Parametr	Grupa badana Olaparyb, N=205 [12]	Wspólny komparator		Grupa badana Talazoparyb, N=286 [48], [50], [51]	Porównanie pośrednie (model fixed) RR [95% CI]^
		Standardowa chemioterapia, N=91 [12]	Standardowa chemioterapia, N=126 [48], [50], [51]		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki, n (%)*	52/205 (25,4%)	28/91 (30,8%)	45/126 (35,7%)	150/286 (52,4%)	<b>RR=0,56</b> <b>[0,35 - 0,89]</b> <b>p&lt;0,05</b> <b>NNT=5</b> <b>[3 - 14]</b>
	RR^=0,82 [0,56 - 1,21] p>0,05		RR^=1,47 <b>[1,13 - 1,90]</b> <b>p&lt;0,05</b> <b>NNT=6 [4 - 16]</b>		

\* wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w pośrednim porównaniu do talazoparybu, w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05) niższym ryzykiem** wystąpienia:

- anemii (RR=0,52; 95% CI: 0,30 – 0,90; p<0,05; NNT=5);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki (RR=0,56; 95% CI: 0,35 - 0,89; p<0,05; NNT=5)

oraz **istotnie statystycznie (p<0,05) wyższym ryzykiem** wystąpienia:

- nudności (RR=1,59; 95% CI: 1,09 – 2,31; p<0,05; NNH=5);
- wymiotów (RR=1,94; 95% CI: 1,02 – 3,69; p<0,05; NNH=7).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w pośrednim porównaniu do talazoparybu, w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia:

- poszczególnych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia, pod postacią neutropenii (RR=0,68; 95% CI: 0,46 – 1,02), obniżenia liczby krwinek białych (RR=0,61; 95% CI: 0,30 – 1,25), biegunki (RR=1,11; 95% CI: 0,61 – 2,01), zmniejszenia apetytu (RR=1,47; 95% CI: 0,70 – 3,10), zmęczenia (RR=1,05; 95% CI: 0,65 – 1,69), bólu głowy (RR=0,91; 95% CI: 0,47 – 1,77), erytrodyzestazji dłoniowo-podeszwowej (RR=0,37; 95% CI: 0,04 – 1,50), zaparc (RR=0,94; 95% CI: 0,53 – 3,01) i bólu pleców (RR=1,26; 95% CI: 0,25 – 2,48);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia (RR=0,79; 95% CI: 0,25 – 2,48).

**Tabela 42. Bezpieczeństwo stosowania olaparybu w porównaniu pośrednim z talazoparybem (poprzez chemioterapię standardową) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia nasilenia [12], [48], [50], [51].**

Parametr	Grupa badana Olaparyb, N=205 [12]	Wspólny komparator		Grupa badana Talazoparyb, N=286 [48], [50], [51]	Porównanie pośrednie (model fixed) RR [95% CI]^
		Standardowa chemioterapia, N=91 [12]	Standardowa chemioterapia, N=126 [48], [50], [51]		
<b>Zdarzenia niepożądane <math>\geq 3</math> stopnia ogółem, n (%)*</b>	78/205 (38,0%)	45/91 (49,5%)	81/126 (64,3%)	199/286 (69,6%)	<b>RR=0,71</b> <b>[0,52 - 0,97]</b> <b>p&lt;0,05</b> <b>NNT=5</b> <b>[3 - 48]</b>
	RR <sup>^</sup> =0,77 [0,59 - 1,01] p>0,05		RR <sup>^</sup> =1,08 [0,93 - 1,26] p>0,05		
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane <math>\geq 3</math> stopnia nasilenia, n (%)*</b>					
<b>Anemia</b>	33/205 (16,1%)	4/91 (4,4%)	6/126 (4,8%)	115/286 (40,2%)	RR=0,43 [0,12 - 1,56] p>0,05
	RR <sup>^</sup> =3,66 <b>[1,34 - 10,03]</b> p<0,05 NNH=8 [5 - 23]		RR <sup>^</sup> =8,44 <b>[3,82 - 18,67]</b> p<0,05 NNH=2 [2 - 3]		
<b>Neutropenia</b>	19/205 (9,3%)	24/91 (26,4%)	44/126 (34,9%)	64/286 (22,4%)	RR=0,55 [0,29 - 1,04] p>0,05
	RR <sup>^</sup> =0,35 <b>[0,20 - 0,61]</b> p<0,05 NNT=6 [4 - 13]		RR <sup>^</sup> =0,64 <b>[0,46 - 0,88]</b> p<0,05 NNT=8 [5 - 32]		
<b>Obniżenie liczby krwinek białych (leukopenia)</b>	7/205 (3,4%)	9/91 (9,9%)	11/126 (8,7%)	21/286 (7,3%)	RR=0,41 [0,13 - 1,34] p>0,05
	RR <sup>^</sup> =0,35 [0,13 - 0,90] p<0,05 NNT=16 [7 - 123]		RR <sup>^</sup> =0,84 [0,42 - 1,69] p>0,05		
<b>Zmęczenie</b>	7/205 (3,4%)	1/91 (1,1%)	4/126 (3,2%)	7/286 (2,4%)	RR=4,03 [0,36 - 44,75] p>0,05
	RR <sup>^</sup> =3,11 [0,39 - 24,89] p>0,05		RR <sup>^</sup> =0,77 [0,23 - 2,59] p>0,05		
<b>Ból pleców</b>	4/205 (2,0%)	1/91 (1,1%)	2/126 (1,6%)	7/286 (2,4%)	RR=1,15 [0,08 - 16,75] p>0,05
	RR <sup>^</sup> =1,78 [0,20 - 15,67] p>0,05		RR <sup>^</sup> =1,54 [0,32 - 7,32] p>0,05		

\* wartości podane w referencji; ^ wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w pośrednim porównaniu do talazoparybu, w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05) niższym ryzykiem** wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia ogółem (RR=0,71; 95% CI: 0,52 - 0,97; p<0,05; NNT=5).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w pośrednim porównaniu do talazoparybu, w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ )** różnic w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia nasilenia, pod postacią anemii (RR=0,43; 95% CI: 0,12 – 1,56), neutropenii (RR=0,55; 95% CI: 0,29 – 1,04), leukopenii (RR=0,41; 95% CI: 0,13 – 1,34), zmęczenia (RR=4,03; 95% CI: 0,36 – 44,75) i bólu pleców (RR=1,15; 95% CI: 0,08 – 16,75).

**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dnia 22 grudnia 2021 roku przedstawiła analizę weryfikacyjną dla produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb), w której przeprowadzono porównanie pośrednie talazoparybu z uwzględnieniem z badania o akronimie EMBRACA z olaparybem, uwzględnieniem z badania o akronimie OlympiAD.**

**Wykazano zbieżność wyników porównania pośredniego przedstawionych w analizie weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie.**

## 6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano następujące badania o niższej wiarygodności:

- 1 badanie otwarte o akronimie LUCY, dotyczące oceny klinicznej skuteczności monoterapii olaparybem u pacjentów z mutacjami w genach *BRCA*, z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymywali taksan i/lub antracyklinę w leczeniu (neo)adjuwantowym/przerzutowym i nie więcej niż dwie linie wcześniejszej chemioterapii dla przerzutowego raka piersi, w warunkach odzwierciedlających praktykę kliniczną [28]-[34]
- 1 badanie retrospektywne: Meisner i wsp. 2018 [39];
- 4 opisy przypadków: Wang i wsp. 2022 [35], Exman i wsp. 2019 [36] i Moiseyenko i wsp. 2018 [37], Silva i wsp. 2022 [38]

Szczegółowy opis ww. badań przedstawiono w aneksie w rozdziale 14.5, natomiast podsumowanie najważniejszych wyników i wniosków zamieszczono poniżej.

### Badanie o akronimie LUCY

Badanie o akronimie LUCY [28]-[34] było otwartym, jednoramiennym, wieloośrodkowym, międzynarodowym badaniem III fazy, w którym oceniano skuteczność kliniczną monoterapii olaparybem u pacjentów w warunkach odzwierciedlających praktykę kliniczną. Do badania włączono pacjentów z mutacjami w genach *BRCA*, z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymywali taksan i/lub antracyklinę w leczeniu (neo)adjuwantowym/przerzutowym i nie więcej niż dwie linie wcześniejszej chemioterapii.

#### Leczenie

Pacjenci otrzymywali tabletki olaparybu (300 mg, dwa razy na dobę) do czasu progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub spełnienia innych określonych w protokole kryteriów przerwania leczenia. Przerwanie dawkowania i zmniejszenie dawki było dozwolone u pacjentów doświadczających toksyczności związanej z leczeniem olaparybem. Pacjenci, którzy przerwali badane leczenie, byli obserwowani pod kątem progresji (jeśli leczenie przerwano bez progresji), kolejnych terapii, czasu do drugiej progresji i całkowitego przeżycia.

#### Pacjenci

Od stycznia 2018 r. do grudnia 2018 r. przebadano 563 pacjentów w 125 ośrodkach w 15 krajach. Łącznie 307 pacjentów nie spełniło wszystkich kryteriów kwalifikacyjnych i nie zostało włączonych do badania. Brak udokumentowanej mutacji *BRCA1* lub *BRCA2* był najczęstszą przyczyną niepowodzenia badań przesiewowych (n=251, 81,8%). Spośród pacjentów z pełnej analizy (N=252), 216 pacjentów



(85,7%) miało stwierdzoną patogenną lub prawdopodobnie patogenną germinálną mutację w *BRCA* podczas badania przesiewowego. W momencie zakończenia zbierania danych (23 września 2019 r.) 81 pacjentów (32,1%) w kohorcie z germinálną mutacją *BRCA* pozostawało na leczeniu w ramach badania, a 171 (67,9%) przerwało leczenie.

#### Punkty końcowe i ocena

Pierwszorzędowym punktem końcowym był oceniany przez badacza w kohorcie czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression-free Survival*, PFS) w kohorcie mutacji germinálnych w *BRCA*, zdefiniowany jako czas od pierwszej dawki olaparybu do progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (przy braku progresji). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wskaźnik odpowiedzi klinicznej (CRR), czas trwania odpowiedzi klinicznej (DoCR), czas do pierwszego kolejnego leczenia lub zgonu (TFST), czas do przerwania leczenia lub zgonu (TDT) oraz wyniki dotyczące bezpieczeństwa.

#### Analiza statystyczna

Analiza pośrednia została zaplanowana po osiągnięciu około 160 zdarzeń PFS w kohorcie pacjentów z germinálnymi mutacjami w *BRCA*. Pacjenci, u których nie doszło do progresji lub zmarli w momencie analizy, zostali ocenieni w momencie ostatniej daty oceny od ostatniej oceny progresji, którą można było ocenić. Krzywe przeżycia zostały wygenerowane przy użyciu metody Kaplana-Meiera, z której mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i związany z nią 95% CI obliczono przy użyciu metody Brookmeyera-Crowleya. Nie przeprowadzono formalnych porównań statystycznych między podgrupami. Inne punkty końcowe czasu do zdarzenia (czas trwania odpowiedzi klinicznej, , czas do pierwszego kolejnego leczenia lub zgonu i czas do przerwania leczenia lub zgonu) również analizowano metodą Kaplana-Meiera. 95% CI dla wskaźnika odpowiedzi klinicznej obliczono stosując dokładną metodę Cloppera-Pearsona dla proporcji dwumianowych. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę olaparybu, zdefiniowaną jako pełny zestaw do analizy.

#### Skuteczność kliniczna

W momencie odcięcia danych w kohorcie wystąpiło 166 zdarzeń braku progresji choroby (65,9%), 6,8 miesiąca po tym, jak ostatni włączony pacjent z germinálnymi mutacjami *BRCA* otrzymał pierwszą dawkę olaparybu. Spośród 86 ocenianych pacjentów (34,1%) bez progresji pozostało 79 (31,3%), a pozostałych 7 pacjentów (2,8%) zostało ocenianych z innych powodów. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie badacza wyniosła 8,11 miesiąca (95% CI: 6,93 - 8,67) i była dłuższa niż mediana w badaniu OlympiAD wynosząca 7,0 miesiąca. U pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny (n=81), mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 6,7 miesiąca (95% CI: 5,22 - 8,38; n=34) i 5,19 miesiąca (95% CI: 3,15 - 8,18; n=47) u osób, które otrzymywały leczenie we wczesnym stadium choroby

(neoadjuwantowe/adjuwantowe) i choroby z przerzutami. U pacjentów z HR-dodatnim przerzutowym rakiem piersi (n=131) mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 7,95 miesiąca (95% CI: 6,21 - 14,46; n=25) i 8,34 miesiąca (95% CI: 7,49 - 10,15; n=106) odpowiednio z i bez wcześniejszej ekspozycji na inhibitor CDK4/6. Prawie połowa pacjentów podlegających ocenie (n=119; 48,6%) wykazała odpowiedź kliniczną zgodnie z oceną badacza. U tych pacjentów mediana czasu trwania odpowiedzi klinicznej wyniosła 6,6 miesiąca (zakres międzykwartylowy: 4,2 – 10,8). Mediana czasu do pierwszego kolejnego leczenia lub zgonu i czasu do przerwania leczenia lub zgonu wyniosła odpowiednio 9,66 miesiąca (95% CI: 8,67 - 11,14) i 6,9 miesiąca (95% CI: 6,21 - 7,79).

#### Profil bezpieczeństwa

Większość pacjentów (n=240; 95,2%) miała zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE). Większość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia występowała w 1. lub 2. stopniu nasilenia. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia dowolnego stopnia (występującymi u >20% pacjentów) były nudności, anemia, astenia, wymioty i zmęczenie. Zdarzenia niepożądane  $\geq 2$  stopnia zgłoszono u 71 pacjentów (28,2%); 40 z nich (56,3%) otrzymało transfuzję krwi. Żaden z pacjentów z niedokrwistością 1. stopnia (n=26) nie wymagał transfuzji krwi. Zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia zgłoszono u 64 pacjentów (25,4%), najczęściej występowała niedokrwistość (n=33; 13,1%) i neutropenia (n=11; 4,4%). Poważne zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia dowolnego stopnia wystąpiły u 28 pacjentów (11,1%), u więcej niż jednego pacjenta występowała niedokrwistość (n=7; 2,8%), gorączka neutropeniczna (n=2; 0,8%) i wymioty (n=2; 0,8%). Żadne zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia nie doprowadziło do zgonu, ale 11 pacjentów (4,4%) przerwało leczenie.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania wystąpiły u 7 pacjentów (2,8%): rak pęcherza moczowego in situ (n=1), nowotwór wyrostka robaczkowego (n=1), rak trzustki (n=1) i zapalenie płuc (n=4). Wszystkie zdarzenia niepożądane związane z zapaleniem płuc były stopienia nasilenia 2. lub niższego; jeden przypadek doprowadził do przerwania leczenia olaparybem. Nie zgłoszono żadnych przypadków zespołu mielodysplastycznego ani ostrej białaczki szpikowej.

#### **Meisner i wsp. 2018 [39] – badanie retrospektywne**

Odnalezione badanie Meisner i wsp. 2018 [39] jest dostępne tylko w postaci abstraktu konferencyjnego. W badaniu oceniano skuteczność monoterapii olaparybem u pacjentów z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi z mutacją germinálną *BRCA* lub mutacją *BRCA* w obrębie zmiany chorobowej.

Podczas badania przeanalizowano retrospektywnie karty choroby pacjentów, z przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali  $\geq 2$  linie chemioterapii, poddanych analizie genetycznej i genomicznej. Celem tej analizy było określenie wskaźnika czasu przeżycia wolnego od progresji choroby.

### Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Od marca 2014 roku do sierpnia 2017 roku 319 pacjentów z zaawansowanym nowotworem poddano terapii celowanej molekularnie. Ogółem 19 z 319 (6,0%) leczono olaparybem w przerzutowym raku piersi z germinalnymi mutacjami w *BRCA* lub z mutacjami *BRCA* w obrębie zmian chorobowych. Olaparyb podawano w dawce 300 mg raz na dobę do progresji choroby. Łącznie u 12 z 19 pacjentów (63,0%) wskaźnik czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w skali Wilsona wyniósł  $\geq 1,3$  (95% CI: 0,7 - 3). Dziewięć z 12 (75,0%) pacjentów z mutacjami *BRCA* w obrębie zmian chorobowych miało podwyższony wskaźnik czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. 6-miesięczny wskaźnik wyniósł 69,4% (95% CI: 40 - 86,4), a 6-miesięczny wskaźnik przeżycia całkowitego wyniósł 88,8% (95% CI: 62,1 - 97,1). Nie odnotowano 3. i 4. stopnia toksyczności.

### Opisy przypadków

Zidentyfikowano cztery raporty przypadków, dotyczące leczenia olaparybem pacjentów z rakiem piersi potrójnie ujemnym [35], z mutacjami w linii germinalnej *BRCA2* [36], [38] i z chemonaiwnym rakiem piersi u pacjentki z całkowitą delecją genu *BRCA2* [37]. Zestawienie kluczowych informacji z opisów przypadków przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 43. Opisy przypadków dotyczących leczenia pacjentów z rakiem piersi.**

	Opis przypadku
<p><b>Wang i wsp. 2022</b> [35]</p>	<p>40-letnia kobieta, u której w 2011 roku rozpoznano raka piersi potrójnie ujemnego z pT2N0M0 w prawej piersi a po około 3 latach pojawił się nowy, nieregularny mniejszy guzek w lewej piersi, który również zdiagnozowano jako rak potrójnie ujemny. W 2017 roku tomografia komputerowa wykazała, że rak przerzutował do płuc i mózgu.</p> <p>Przeprowadzono sekwencjonowanie nowej generacji na próbkach przerzutów do płuc, a wyniki wykazały niedobór rekombinacji homologicznej (HRD=67), dużą delecję eksonu 2 w linii germinalnej w <i>BRCA1</i>, nową rearanżację somatyczną <i>BRCA2-STARD13</i> i utratę liczby kopii RAD51. Od września 2017 roku pacjentka leczona była olaparybem. Do dnia zgłoszenia pacjentka była poddawana obserwacji bez nawrotu choroby.</p>
<p><b>Exman i wsp. 2019</b> [36]</p>	<p>48-letnia kobieta, ze zdiagnozowanym lewostronnym rakiem przewodowym <i>in situ</i>, leczona za pomocą lumpektomii, napromieniania i tamoksyfenu. W wieku 62 lat zgłosiła się ponownie z anatomicznymi zniekształceniami lewej brodawki sutkowej, która została zdiagnozowana jako inwazyjny rak zrazikowy III stopnia ze znacznym naciekiem okołonerwowym. Po początkowym ujemnym zaawansowaniu ogólnoustrojowym pacjentka otrzymywała standardową chemioterapię uzupełniającą z dokсорubicyną i cyklofosfamidem o dużej dawce i paklitaksel rozpoczynający się miesiąc po zabiegu, a następnie po mastektomii i napromienianiu pach. Rozpoczęła także uzupełniającą terapię hormonalną anastrozolem, którą przerwano po potwierdzeniu przerzutów. Jedenaście miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego u pacjentki wystąpiły trudności z koncentracją wzroku, brak równowagi i łagodny ból głowy. U pacjentki zdiagnozowano raka opon mózgowo-rdzeniowych.</p> <p>Pacjentka rozpoczęła przyjmowanie olaparybu w dawce 300 mg dwa razy dziennie z dobrą tolerancją. Po 4 tygodniach leczenia olaparybem ustąpiły bóle głowy, zaburzenia równowagi i objawy wzrokowe. Nie zaobserwowano działań niepożądanych związanych z olaparybem.</p>

Opis przypadku	
<p><b>Moiseyenko i wsp. 2018 [37]</b></p>	<p>28-letnia pacjentka, u której rozpoznano inwazyjnego raka przewodowego piersi lewej, przeszła cztery cykle standardowej terapii neoadjuwantowej, co spowodowało częściową odpowiedź kliniczną. U pacjentki doszło do wznowy miejscowej guza zaraz po zakończeniu uzupełniającego leczenia systemowego. Nawrotowy guzek wycięto i zastosowano leczenie radiologiczne. Po siedmiu miesiącach leczenia tamoksyfenem pacjentka przeszła na eksemestan, który okazał się skuteczny przez okres dwóch lat, ponieważ doszło do pojawienia się licznych przerzutów do kości, węzłów chłonnych i tkanek miękkich. Kontynuację leczenia eksemestanem uzupełniono o hamowanie mTOR (ewerolimus) oraz podawanie bisfosfonianów (kwas klodronowy). Terapia ta trwała przez pięć miesięcy. Pacjentce zaproponowano kompleksowe badanie linii zarodkowej <i>BRCA1/2</i>, i ujawniono delecję eksonów 1-18 genu <i>BRCA2</i>. Do leczenia wybrano cyklofosfamid i metotreksat, jednak stan chorej błyskawicznie się pogarszał.</p> <p>Biorąc pod uwagę stan zagrożenia życia chorej i przeciwwskazania do standardowej chemioterapii, podawano olaparyb w dawce 300 mg/2 razy dziennie. Już po tygodniu leczenia ustąpiły objawy niewydolności wątroby i nerek, a wyniki krwi wróciły do normy pod koniec drugiego tygodnia terapii.</p>
<p><b>Silva i wsp. 2022 [38]</b></p>	<p>40-letnia pacjentka rasy kaukaskiej z rodzinnym wywiadem raka trzustki i żołądka, została skierowana na wizytę do chirurga ogólnego po tym, jak badanie ultrasonograficzne piersi wykazało podejrzaną zmianę guzkową ze zwapnieniami wewnętrznymi w dolnym zewnętrznym lewej piersi w 2012 r. Mikrobiopsja piersi i pach wykazała obecność inwazyjnego raka przewodowego HER2-ujemnego, HR-dodatniego. Testy genetyczne wykazały obecność mutacji germinalnych <i>BRAC2</i>.</p> <p>W maju 2012 roku wykonano zmodyfikowaną radykalną lewostronną mastektomię. Po operacji pacjentka otrzymała uzupełniającą chemioterapię w postaci trzech cykli fluorouracylu (500 mg/m<sup>2</sup> pc<sup>2</sup>), epirubicyny (100 mg/m<sup>2</sup>) i cyklofosfamidu (500 mg/m<sup>2</sup>), plus trzy cykle docetakselu 100 mg/m<sup>2</sup>, fluorouracylu, epirubicyny i cyklofosfamidu plus docetaksel, uzupełniająca radioterapię oraz adjuwantową terapię hormonalną z zastosowaniem tamoksyfenu i analogu hormonu uwalniającego ludzki hormon luteinizujący. W marcu 2015 r., wykazanej obecności wielu obustronnych mikroguzków w płucach, zawieszono adjuwantową terapię hormonalną i rozpoczęto hormonoterapię pierwszego rzutu z przerzutami fulwestrantem. Leczenie hormonalne zmieniono na inhibitor aromatazy plus analog hormonu uwalniającego ludzki hormon luteinizujący związany z bifosfonianami do stycznia 2020 r. Zaproponowano paliatywną chemioterapię docetakselem z trastuzumabem i pertuzumabem a następnie rozpoczęto leczenie podtrzymujące trastuzumabem z pertuzumabem i letrozolem.</p> <p>Po odnotowanej zmianie nowotworu z HER2-dodatniego na potrójnie ujemnego raka piersi z przerzutami u pacjentki z mutacją linii zarodkowej <i>BRCA2</i> rozpoczęto terapię karpoplątną a po odnotowanej progresji choroby w płucach i kościach od lipca 2021 roku podawano olaparyb w dawce 300 mg dwa razy dziennie. Po siedmiu cyklach olaparybu w dawce 300 mg dwa razy dziennie stan pacjentki był stabilny, bez istotnych zdarzeń niepożądanych.</p>

Podsumowując, analiza badań o niższej wiarygodności wykazała, że:

- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza wyniósł 8,11 miesiąca (95% CI: 6,93 - 8,67) w badaniu o akronimie LUCY [28]-[34] a 6-miesięczny wskaźnik czasu wolnego od progresji choroby w badaniu Meisner i wsp. 2018 wyniósł 69,4% (95% CI: 40% - 86,4%) [39];
- odsetek odpowiedzi klinicznej wyniósł 48,6% [28]-[34]
- 6-miesięczny wskaźnik przeżycia całkowitego wyniósł 88,8% (95% CI: 62,1% - 97,1%) [39];
- mediana czasu trwania odpowiedzi klinicznej (DoCR) wynosiła 6,6 miesiąca (4,2 – 10,8) [28]-[34];
- mediana czasu do przerwania leczenia lub zgonu (TDT) wyniosła 6,9 miesiąca (95% CI: 6,21 - 7,79) [28]-[34];
- mediana czasu do pierwszego kolejnego leczenia lub zgonu (TFST) wyniosła 9,66 miesiąca (95% CI: 8,67 - 11,14) [28]-[34];
- większość pacjentów miała zdarzenia niepożądane związane z leczeniem o 1. lub 2. stopniu nasilenia

[28]-[34];

- najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia, wynikającymi z leczenia, były nudności, niedokrwistość, osłabienie, wymioty i zmęczenie [28]-[34];
- działania niepożądane związane z leczeniem  $\geq 3$  stopnia wystąpiły u 64 pacjentów (25,4%), w tym najczęściej występowała niedokrwistość u 33 pacjentów (13,1%) i neutropenia u 11 pacjentów (4,4%) [28]-[34] a w badaniu Meisner i wsp. zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia nie odnotowano [39].

Analiza przypadków wykazała, że monoterapia olaparybem może przynieść długoterminową korzyść u pacjentki z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami do płuc i mózgu z połączoną dużą rearanżacją w linii germinalnej i somatycznej oraz wysokim wynikiem HRD [35], [38], może wiązać się z trwającą, całkowitą odpowiedzią u pacjentki z rakiem piersi z mutacją *BRCA2* i nawrotem w oponach miękkich mózgu [36] oraz może powodować szybką i wyraźną odpowiedź u pacjenta z rakiem piersi i dużą rearanżacją genu *BRCA2* [37]. Odnotowano postępującą poprawę jakości życia i utrzymującą się stabilną chorobę bez istotnych działań niepożądanych po siedmiu cyklach leczenia [38].

## 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 zdarzeniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA) [63], [64];
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [65];
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [66] (data ostatniego wyszukiwania komunikatów: 5 czerwca 2022 r.).

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB) odnaleziono dokumenty, które odnosiły się do dwóch postaci farmaceutycznych olaparybu (kapsułek i tabletek), a ponadto wskazanie dla kapsułek nie obejmowało raka piersi. Aktualnie kapsułki nie są dostępne dla pacjentów i refundowane w Polsce, w związku z czym komunikaty ze strony URPLWMPB są nieaktualne i nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

Ocena profilu bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w postaci tabletek w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2* w oparciu o dane z raportów/publikacji agencji EMA [63], [64] oraz FDA [65] oraz bazy Lareb [66] została rozszerzona z uwzględnieniem populacji chorych z innymi typami nowotworów litych, m.in. rakiem jajnika, trzustki 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. 14.6.

## 7.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU

Olaparyb jest preparatem ogólnie dobrze tolerowanym przez pacjentów; 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. 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 niż rak piersi, obejmujących nowotwory lite z mutacjami w *BRCA1/2*.

Zbiorcze dane przedstawione przez *European Medicines Agency* w ChPL dla produktu leczniczego Lynparza® [63] pochodzą od 4 098 pacjentów z guzami litymi, leczonych olaparybem w monoterapii w badaniach klinicznych w zalecanej dawce. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza® w monoterapii najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były nudności, uczucie zmęczenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie, ból głowy, neutropenia, kaszel, zaburzenia smaku, leukopenia, zawroty głowy, duszność i niestrawność [63], [64], [65]. Działania niepożądane stopnia  $\geq 3$ . występujące u  $>2\%$  pacjentów obejmowały niedokrwistość (15,0%), neutropenię (5,0%), uczucie zmęczenia/astenię (4,2%), leukopenię (2,5%) i małopłytkowość (2,1%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i/lub zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (16,0%), nudności (7,0%), wymioty (6,0%), uczucie zmęczenia/astenia (6,0%), i neutropenia (6%) [63]. Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,8%), nudności (1,0%), uczucie zmęczenia/astenia (0,9%), małopłytkowość (0,7%), neutropenia (0,6%) i wymioty (0,5%) [63].

Inną kwestią z zakresu bezpieczeństwa terapii olaparybem, związaną z mechanizmem jego działania może być potencjalne zwiększenie częstości mutacji, a dodatkowo skojarzenie chemioterapii uszkadzającej 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 [65]. 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 [63].

Odpowiednie ostrzeżenia dotyczące ryzyka rozwoju wtórnych nowotworów zostały zamieszczone w dokumencie ChPL Lynparza® opracowanej przez agencję EMA [63], jak i w broszurze informacyjnej dla produktu leczniczego Lynparza® zatwierdzonej przez amerykańską FDA [65].

Działania/zdarzenia niepożądane raportowano także w bazie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*. Do dnia 15 listopada 2022 roku zgłoszono bezpośrednio 20 raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania olaparybu, w tym 10 dotyczące poważanych działań/zdarzeń niepożądanych [66]. Raporty dotyczyły 17 kobiet (85,0%) i 3 mężczyzn (15,0%), najczęściej były zgłaszane w grupie wiekowej obejmującej 51,0-60,0 lat (50,0%) i 61,0-70,0 lat (20,0%). Największą liczbę raportów odnotowano po roku 2021. Do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania olaparybu niezależnie od dawki oraz wskazania należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (10), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej (6), nowotwory (6), zaburzenia układu nerwowego (6) i zaburzenia krwi i układu limfatycznego (6) [66].

W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa olaparybu należy wskazać również na wyniki prospektywnego nierandomizowanego badania o akronimie Study24 [67], w którym uwzględniono 298 pacjentów z zaawansowanym, nawrotowym nowotworem litym oraz patogenną lub prawdopodobnie 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, podawanego w dawce 400 mg/2 razy na dobę. Spośród uwzględnionych pacjentów 62 miało rozpoznanie raka piersi, a odpowiednio 67,8%, >75% i >45% z nich stosowało wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny (cisplatynę lub karboplatynę), cyklofosfamid, doksorubicynę lub paklitaksel oraz fluorouracyl, kapecytabinę, docetaksel lub gemtyabinę.

Analogicznie, jak w badaniu OlympiA i OlympiAD, do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w czasie stosowania olaparybu należały: zmęczenie, nudności, wymioty oraz anemia. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które uznane zostały za potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u 25,8% chorych [67].

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. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono 3 opracowania wtórne bez meta-analizy, w których uwzględniono wyniki dotyczące stosowania olaparybu w terapii pacjentek z rakiem piersi: Marsh i wsp. 2019 [40], McGahan i wsp. 2017 [41] i Burstein i wsp. 2021 [42].

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 14.12. Szczegółowe dane dotyczące metodyki oraz wyniki z odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 14.7, natomiast poniżej zamieszczono ich podsumowanie.

### 8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH (PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH)

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych bez meta-analiz [40]-[42] wskazują, że olaparyb, będący doustnym inhibitorem PARP, jest skuteczną terapią w leczeniu pacjentów z rakiem piersi.

W opracowaniu Marsh i wsp. 2019 [40] dokonano szerokiego przeglądu badań uwzględniających zastosowanie olaparybu w populacji pacjentów z rakiem piersi w dowolnym stadium, niezależnie od dawkowania czy schematu stosowania ocenianej interwencji. Włączono ogółem 7 badań, o zróżnicowanej metodyce (badania RCT, nRCT, jednoramienne), w tym badanie OlympiAD, ale z uwagi na znaczną heterogeniczność badań pod względem populacji i sposobu stosowania olaparybu odstąpiono od przeprowadzenia meta-analizy. Autorzy zauważyli, że ogólne korzyści kliniczne ze stosowania olaparybu wydają się być większe i bardziej długotrwałe u nosicieli mutacji *BRCA* w porównaniu z osobami bez mutacji, a także w porównaniu ze standardową chemioterapią. Potrzebne są jednak większe, długoterminowe badania w celu zbadania różnych efektów podawania olaparybu w podgrupach pacjentów, szczególnie w przypadku osób, które wcześniej stosowały terapię pochodnymi platyny, podobnie jak bezpośrednie badania porównawcze w celu określenia względnej skuteczności olaparybu w porównaniu z terapiami opartymi na pochodnych platyny.

W przeglądzie systematycznym McGahan i wsp. 2017 [41] skupiono się na omówieniu zastosowania olaparybu w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi. Uwzględniono 4 referencje, w tym badanie OlympiAD, a także 2 badania, w których olaparyb stosowano w postaci kapsułek, które są aktualnie wycofane z obrotu w Polsce i 1 badanie, obejmujące pacjentów z różnymi *BRCA*-zależnymi nowotworami. Autorzy omówili wyniki badania OlympiAD, podkreślając istotny wpływ olaparybu na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i zmniejszenie ryzyka progresji w HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub rozsianym raku piersi z mutacją

*BRCA* w porównaniu z chemioterapią wybraną przez lekarza. Chociaż pacjenci są wybierani na podstawie potwierdzonej patogennej germinalnej *BRCA* mutacji, obecnie nie ma ustalonego biomarkera odpowiedzi na inhibitory PARP (PARPi). Kliniczna użyteczność olaparybu może być ograniczona w przypadku nabycia odporności; coraz częstsze stosowanie platyny we wczesnym potrójnie ujemnym raku piersi może wpływać na stosowanie PARPi, a optymalne połączenie leków PARPi i chemioterapii wymaga dalszych badań.

Opracowanie Burstein i wsp. 2021 [42] stanowi aktualizację wytycznych ASCO, dotyczących leczenia endokrynnego i terapii celowanej w przypadku raka piersi z przerzutami, z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-ujemnego. Zgodnie z przedstawionymi wytycznymi, w przypadku nosicieli mutacji *BRCA1* lub *BRCA2* z przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, którzy nie odnoszą korzyści z terapii endokrynnego, olaparyb lub talazoparyb należy podawać w pierwszej do trzeciej linii leczenia (rodzaj rekomendacji: oparta na dowodach; korzyści przewyższają trudy zdrowotne; jakość danych naukowych: pośrednia; siła zalecenia: silna).

**W świetle odnalezionych opracowań wtórnych można stwierdzić że olaparyb jest wysoce efektywną terapią w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem piersi i mutacjami w genach *BRCA* oraz jest skuteczny w monoterapii guzów z deficytem naprawy rekombinacji homologicznej. Farmakoterapia olaparybem wpływała na poprawę wyników leczenia w odniesieniu do takich punktów końcowych jak: całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie i stabilizacja choroby. Co istotne, odpowiedzi na leczenie utrzymywały się nawet u pacjentów, którzy byli wcześniej intensywnie leczeni.**

## 9. 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 leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER-2 ujemny:

- wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, u chorych uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów;
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, u chorych którzy wcześniej otrzymali chemioterapię z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii.

Rak gruczołu sutkowego, potocznie zwany rakiem piersi, to nowotwór złośliwy, który tworzy się z nabłonka przewodów mlekowych lub zrazików gruczołu sutkowego. Rak piersi rozwija się miejscowo, dając przerzuty do węzłów chłonnych i odległych narządów, za pośrednictwem naczyń chłonnych lub krwionośnych. Rak piersi charakteryzuje się dziedziczną predyspozycją do zachorowania, a zespół najwyższej predyspozycji genetycznej najczęściej wiąże się z występowaniem mutacji w supresorowych genach o wysokiej penetracji *BRCA1* i/lub *BRCA2*. Około 5,0-10,0% nowotworów piersi ma charakter dziedziczny, pozostałe nowotwory powstają w wyniku samorzutnych mutacji w ciągu całego życia.

Osoby będące nosicielami germinalnych mutacji w genach *BRCA* zapadają na chorobę w młodszym wieku, doświadczają odległych i wielonarządowych przerzutów częściej i szybciej niż osoby niebędące nosicielami mutacji w genach *BRCA*. Raki piersi, u osób, u których obserwuje się mutacje w genie *BRCA1* cechuje większe zaawansowanie kliniczne choroby w chwili rozpoznania, niski stopień zróżnicowania histologicznego, agresywny przebieg kliniczny, szybki wzrost guza pierwotnego, wczesny nawrót choroby po leczeniu, jak i szybkie pojawienie się przerzutów odległych [155], [156]. Szacuje się, że u około 5,0-6,0% chorych rak piersi ma rozsiały charakter już w momencie rozpoznania. Częściej jednak zaawansowany rak piersi występuje na skutek nawrotu choroby, który występuje u około 30,0-40,0% pacjentów, którzy pierwotnie byli leczeni we wczesnych stadiach choroby. Chorzy z przerzutowym rakiem piersi wykazują niską medianą przeżycia całkowitego wynoszącą 2-3 lata, a przeżycia 5-letnie obserwuje się u około 25,0% chorych. Z kolei, częstość występowania raków potrójnie ujemnych waha się od 12,0% do 19,0% ogółu złośliwych nowotworów nabłonkowych piersi, a mediana czasu przeżycia całkowitego chorych z przerzutowym, potrójnie ujemnym rakiem piersi wynosi około 1 roku [175].

W przypadku wczesnego raka piersi, tj. w stadium 0, I lub II, bez przerzutów, wyróżnić można podgrupę pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. O ile w przypadku pacjentów z wczesnym rakiem piersi potrójnie receptorowo ujemnym (HER2-ujemny, HR-ujemny) wszyscy pacjenci kwalifikowani są do

grupy wysokiego ryzyka z uwagi na agresywność i oporność na leczenie tego typu raka, o tyle w populacji z HER2-ujemnym, ale HR-dodatnim rakiem piersi istnieją rozbieżności i niejasności co do określenia grupy wysokiego ryzyka. Grupę wysokiego ryzyka określa się na podstawie wielu biomarkerów prognostycznych i predykcyjnych, ale jednym z najważniejszych jest obecność lub brak zajęcia węzłów chłonnych pachowych. Zakłada się, że u wielu pacjentów we wczesnym stadium choroby już w momencie rozpoznania obecne są mikroprzerzuty odległe, znacznie pogarszające stan pacjenta i możliwość wyleczenia przez narażenie na ryzyko późniejszego rozwoju choroby przerzutowej [192]. Zajęcie węzłów chłonnych wiąże się z gorszym rokowaniem zarówno w perspektywie krótko- jak i długoterminowej pacjentów z rakiem piersi HR+/HER2-ujemnym, a rokowanie pogarsza się stopniowo wraz ze wzrostem liczby zajętych węzłów [193]. Rokowania są także gorsze u pacjentów posiadających chorobę resztkową po zabiegu chirurgicznym, uważaną za chorobę wysokiego ryzyka [179]. Garutti i wsp. 2022 uznali, że w grupie wysokiego ryzyka powinny znaleźć się pacjenci ze stanem węzła N2/N3, czyli z zajętymi  $\geq 4$  węzłami chłonnymi [193]. Z kolei wytyczne ASCO dotyczące optymalnej chemioterapii adjuwantowej i celowanej w leczeniu wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka abemacyklidem z terapią hormonalną, na podstawie badania Harbeck i wsp. 2021 [201], [202], określają grupę wysokiego ryzyka jako mającą  $\geq 4$  zajęte węzły chłonne pachowe lub zajęte od 1 do 3 węzłów z obecnością jednej lub więcej z następujących cech: stopień histologiczny o dużym ryzyku, wielkość guza  $\geq 5$  cm lub wskaźnik Ki-67  $\geq 20\%$  [203]. Dodatkowo do grupy ryzyka mogą być w praktyce klinicznej kwalifikowani pacjenci, z obecnością choroby resztkowej po zabiegu chirurgicznym, która jest znanym czynnikiem ryzyka [204]. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Lynparza [63] nie przedstawiono definicji wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka a dane odnalezione w literaturze są rozbieżne i niejednorodne.

Szacunkowe dane Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wskazują, że rocznie na całym świecie raka piersi rozpoznaje się u ponad 1,7 mln kobiet, a około 685 000 umiera z tego powodu [150]. W 2020 roku na całym świecie zdiagnozowano 2 261 419 nowych przypadków [157]. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (stanowi 22,9% wszystkich zachorowań). Liczba zachorowań w 2019 roku wynosiła 19 620 kobiet i 149 mężczyzn a liczba zgonów osiągnęła 6 951 w przypadku kobiet i 83 w przypadku mężczyzn [174].

Rokowanie polskich pacjentów chorujących na raka piersi jest znacznie gorsze niż chorych poddanych leczeniu w Stanach Zjednoczonych lub Europie Zachodniej. Badanie EURO CARE-3 w 2003 roku zaraportowało odsetek 5-letnich przeżyć względnych, tożsamy z wyleczeniem, na poziomie około 63,0% u pacjentów, u których raka wykryto w latach 1990-1994. Dla porównania, odsetek przeżyć 5-letnich w niektórych krajach europejskich przekracza 80,0% a w Stanach Zjednoczonych wynosi niemal 90,0% [178]. Po nawrocie choroby rokowanie ulega dalszemu pogorszeniu, ze znacznym spadkiem przeżycia obserwowanego u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą i z przerzutami odległymi w

porównaniu z pacjentami z nawrotem lokoregionalnym. Obecność mutacji w genie *BRCA1/BRCA2* predysponuje pacjentów do wrażliwości na leczenie oparte na związkach platyny oraz inhibitory PARP, takie jak olaparyb czy talazoparyb.

Rak piersi zdiagnozowany i leczony we wczesnych stadiach zwykle jest wyleczalny. Celem leczenia wczesnego raka piersi jest wyleczenie lub osiągnięcie długoterminowej remisji. Z kolei zaawansowany rak piersi jest chorobą przewlekłą, praktycznie niemożliwą do pełnego wyleczenia. Leczenie choroby zaawansowanej bądź przerzutowej jest długotrwałe, intensywne, inwazyjne, toksyczne dla pacjenta i często przynoszące gorsze wyniki, dlatego zaleca się rozpoczęcie terapii możliwie najwcześniej. Ale nawet w zaawansowanym stadium klinicznym, gdy brak możliwości skutecznego wyleczenia, często udaje się przedłużyć życie chorych i poprawić jego jakość [143]. Metody leczenia raka piersi można podzielić w zależności od momentu, w którym leczenie systemowe zostało zastosowane (neoadjuwantowe lub adjuwantowe), celu zastosowanej terapii (leczenie radykalne, paliatywne lub objawowe) lub sposobu oddziaływania na organizm (leczenie miejscowe lub systemowe) [174]. Leczenie miejscowe, mające na celu usunięcie pierwotnego guza bez oddziaływania na cały organizm, składa się z chirurgii i radioterapii a leczenie systemowe, mające na celu oddziaływanie na wszystkie komórki organizmu, z chemioterapii, hormonoterapii i terapii celowanej.

Leczeniem z wyboru wśród chorych na wczesnego raka piersi jest usunięcie zmiany miejscowej, uzupełnione radioterapią. Do ogólnych zasad okołoperacyjnego leczenia systemowego we wczesnym raku piersi, przedstawianych w wytycznych PTOK z 2020 roku, należy w przypadku hormonozależnego (ER+) raka piersi, HER2-ujemnego w podtypie luminalnym A: hormonoterapia (z wyjątkiem bardzo wczesnych zmian, dozwolona dodatkowa chemioterapia w wybranych przypadkach) a w podtypie luminalnym B: hormonoterapia ± chemioterapia (w zależności od czynników ryzyka i preferencji chorych, można rozważyć wykonanie prognostycznych testów molekularnych). Natomiast w ER-, HER2-ujemnym raku piersi, specjalne typy raka T1N0 pozostają bez leczenia a do wszystkich pozostałych zalecana jest chemioterapia. Warto również dodać, że we wczesnym raku piersi chemioterapia stosowana jest przez określoną liczbę cykli a po nich chory poddawany jest obserwacji.

U chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, hormonalnozależnym rakiem piersi, wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych/progesteronowych, stosuje się leczenie chirurgiczne, radioterapię, najbardziej preferowaną hormonoterapię, a w przypadku jej nieskuteczności lub dużej dynamiki choroby i nasilonych objawów – chemioterapię. Po zastosowanym leczeniu u chorych, u których występują dziedziczne mutacje genów *BRCA*, rak HER2-/HR+ lub rak potrójnie ujemny (HER2-/ER-/PgR-) nie ma dostępnych innych opcji leczenia, do momentu, kiedy pacjent nie rozwinie choroby bardziej zaawansowanej.

Obecnie dostępny jest jeden program lekowy przeznaczony dla pacjentów z rakiem piersi: B.9: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Program ten przewiduje finansowanie leczenia HER2-ujemnego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych inhibitorami CDK4/6 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (w I lub II linii leczenia zaawansowanego raka piersi) lub w skojarzeniu z fulwestrantem (w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi dla abemacyklibu lub w II linii leczenia dla palbocyklibu i rybocyklibu) oraz talazoparybem w monoterapii u chorych z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* (w II lub III linii zaawansowanego hormonozależnego raka piersi). Ponadto program przewiduje finansowanie leczenia przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych talazoparybem w monoterapii w I lub II linii leczenia pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie 1-2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołoperacyjnej z udziałem antracykliny i taksonu i jednej linii chemioterapii paliatywnej) lub sacytuzumabem gowitekanem w monoterapii w II lub III linii leczenia pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie. Niestety program lekowy nie zawiera opcji terapeutycznych celowanych w raka wczesnego wysokiego ryzyka, co stanowi jego istotne ograniczenie.

Pacjenci z mutacjami *BRCA1/2* stanowią szczególną grupę chorych z rakiem piersi, ponieważ:

- zapadają na raka piersi w młodszym wieku w porównaniu do osób bez mutacji *BRCA1/2*, co wiąże się ze znacznym upośledzeniem pełnienia wielu ról społecznych (np. spełnienia się w rodzicielstwie) i zawodowych oraz wysokim obciążeniem społecznym i ekonomicznym chorobą;
- mają gorsze rokowanie niż chorzy bez mutacji *BRCA1/2* a ponadto doświadczają często odległych i wielonarządowych przerzutów częściej i szybciej niż osoby bez mutacji *BRCA*;
- gorzej rokujący fenotyp potrójnie ujemnego raka piersi jest najczęściej obserwowanym podtypem molekularnym u pacjentów z mutacją *BRCA1*;
- aktualnie w Polsce mają refundowany dostęp tylko do jednego z ukierunkowanych na mutacje *BRCA1/2* terapii – inhibitora PARP, pomimo, że takie opcje są zarejestrowane na terenie Unii Europejskiej i rekomendowane przez liczne wytyczne praktyki klinicznej;
- rozpatrując częstość występowania mutacji *BRCA1/2* są wąską subpopulacją wśród wszystkich chorych z rakiem piersi [177].

**W związku z tym, wysoce niezaspokojoną potrzebą tej grupy chorych jest wdrażanie skutecznych ukierunkowanych terapii, o dobrym profilu bezpieczeństwa, nieobniżającym jakości życia.**

W ostatnich latach, w wąskich podgrupach chorych na potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji *BRCA1/2*, wykazano obiecujące wyniki leczenia z zastosowaniem terapii ukierunkowanych

molekularnie, za pomocą inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP) [174]. Inhibitory PARP stanowią pierwszy przykład leków wykazujących skuteczność w przypadku utraty genu supresorowego. Ponieważ komórki z mutacją genów *BRCA* straciły możliwość naprawy pęknięć DNA z wykorzystaniem rekombinacji homologicznej, blokowanie mechanizmu naprawy poprzez mechanizm alternatywny (tj. wycinanie par zasad, w którym główną rolę odgrywa polimeraza poli-ADP-rybozy 1) za pomocą inhibitora PARP1 skutkuje niestabilnością genomu i śmiercią komórek. Zahamowanie PARP w obecności dezaktywującej mutacji *BRCA* prowadzi do tzw. sztucznie wywołanej letalności.

Wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie leczenia za pomocą PARP, spośród których najczęściej wymienia się olaparyb i talazoparyb. Wytyczne *National Cancer Institute* z 2022 roku jako jedyne zalecają stosowanie inhibitorów PARP w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi w ramach terapii pooperacyjnej. U chorych na raka trójujemnego w pierwszorazowym leczeniu można zastosować także pochodne platyny, natomiast po wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej z użyciem antracyklin i ewentualnie taksanów jako opcję leczenia wymieniana jest karboplatyna i docetaksel. W raku zaawansowanym lub przerzutowym oraz w przypadku pacjentów z mutacjami w genach *BRCA1/2* terapię inhibitorami PARP można zaproponować w pierwszej do trzeciej linii leczenia [161], [164] oraz jako alternatywę dla chemioterapii [160]. Europejskie wytyczne dowodzą, że wcześniejsza terapia antracyklinami/taksanami nie powinna być wymagana przed zaoferowaniem pacjentom leczenia inhibitorem PARP [162].

Olaparyb, będący interwencją wnioskowaną, jest silnym inhibitorem ludzkich polimeraz poli-ADP-rybozy. W styczniu 2018 roku, amerykańska agencja *Food and Drug Administration* (FDA) zarejestrowała olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) do stosowania u chorych z przerzutowym, HER2-ujemnym rakiem piersi, będących nosicielami germinalnej mutacji w genach *BRCA1/2*. W kwietniu 2019 roku produkt leczniczy Lynparza® został zarejestrowany przez agencję *European Medicines Agency* (EMA) do stosowania w ww. wskazaniu na terenie Unii Europejskiej [63], [159] a w czerwcu 2022 roku w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacją w genach *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny, wczesny rak piersi wysokiego ryzyka. Olaparyb stosowany we wnioskowanym wskazaniu tj. leczeniu raka piersi nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce [169]. Istnieje więc wysoce niezaspokojona potrzeba wdrożenia go do leczenia. Co istotne, rak piersi z mutacją w genach *BRCA1/2* relatywnie często diagnozowany jest u kobiet w wieku przedmenopauzalnym, a więc aktywnych zawodowo i spełniających się w rodzicielstwie, stąd też ważne jest zapewnienie chorym dostępu do nowoczesnych i skutecznych terapii, umożliwiających utrzymanie jak najdłuższego przeżycia o dobrej jakości.

Obiecujące rezultaty oraz korzyści kliniczne w wyniku stosowania olaparybu były już obserwowane w badaniach I fazy przeprowadzonych u chorych z nowotworami litymi, opornymi na wcześniejsze

standardowe leczenie. Podstawą rejestracji leku w analizowanym wskazaniu były natomiast wyniki międzynarodowego badania RCT III fazy o akronimie OlympiA, oceniające skuteczność leczenia olaparybem w porównaniu do leczenia placebo [1]-[9] oraz badania RCT III fazy o akronimie OlympiAD potwierdzające wysoką skuteczność kliniczną preparatu, akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję leczenia [10]-[27]. Powyższe badania stanowią również podstawę analizy klinicznej dla olaparybu we wnioskowanych wskazaniach.

Badanie o akronimie OlympiA było międzynarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy. W badaniu wzięło udział 1 836 pacjentów, zrekrutowanych z 420 ośrodków w 23 krajach, od czerwca 2014 roku do maja 2019 roku. Zakwalifikowani pacjenci mieli patogenny lub prawdopodobnie patogenny wariant germinalnej mutacji *BRCA1/2* i pierwotnego raka piersi wysokiego ryzyka, HER2-ujemnego po leczeniu miejscowym i chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej. Pacjenci w grupie badanej stosowali olaparyb (300 mg/2 razy na dobę) przez rok, natomiast w grupie kontrolnej – placebo. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu OlympiA oceniono jako niskie.

Wyniki badania wskazują, że stosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka wiązało się z istotnie statystycznie i klinicznie dłuższym 4-letnim przeżyciem wolnym od choroby inwazyjnej (HR=0,63; 95% CI, 0,50 - 0,78;  $p<0,001$ ), dłuższym 4-letnim przeżyciem bez choroby odległej (HR=0,61; 95% CI: 0,48 - 0,77;  $p<0,001$ ), dłuższym 4-letnim przeżyciem całkowitym i mniejszym ryzykiem zgonu (HR=0,68; 98,5% CI: 0,47 - 0,97;  $p=0,009$ ). Przeżycie całkowite po 4 latach od rozpoczęcia leczenia wyniosło 89,8% w grupie olaparybu i 86,4% w grupie placebo (różnica o 3,4 punktu procentowego; 95% CI: -0,1% - 6,8%). W odniesieniu do jakości życia warunkowanej stanem zdrowia mierzonej na podstawie zmiany parametru ogólnego stanu zdrowia/jakości życia z kwestionariusza EORTC QLQ-C30, wykazano brak istotnej klinicznie różnicy między grupami w ciągu roku leczenia i nieznaczną poprawę w obu grupach między 12. a 24. miesiącem od rozpoczęcia leczenia, co przy dłuższej ekspozycji pacjentów na olaparyb wskazuje, że obciążenie aktywnym leczeniem nie wpłynęło na pogorszenie jakości życia [1]-[9].

Badanie OlympiA było pierwotnie skierowane do chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi, ale późniejsza zmiana w protokole umożliwiła włączanie chorych HER2-/HR+, co spowodowało zaburzony odsetek pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem w porównaniu do raka z obecnością receptorów hormonalnych. W związku z tym wyniki analizy podgrup są nieco zaburzone a odsetek pacjentów z HR+ jest zbyt mały, aby mówić o istotnym statystycznie efekcie leczenia. Taki wynik może oznaczać, że tylko pacjenci z rakiem piersi potrójnie ujemnym powinni zostać poddani leczeniu, ale należy dodać, że wyniki w podgrupach są spójne, co oznacza, że wszyscy pacjenci korzystają tak samo z leczenia olaparybem



niezależnie od czynników stratyfikujących. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku podgrupy stosującej wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny i mutacją *BRCA1* lub *BRCA2*. Jednak współczynnik ryzyka w każdej z omówionych podgrup jest mniejszy niż 1,0, co oznacza, że leczenie olaparybem działa korzystnie, z przedziałami ufności, które przekraczały oszacowanie punktowe współczynniki ryzyka dla przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej w całej populacji. Nie stwierdzono statystycznej heterogeniczności efektu leczenia w podgrupach [1]-[9].

Pacjenci ogólnie dobrze tolerowali stosowanie olaparybu a pojawiające się zdarzenia niepożądane (głównie 1. lub 2. stopnia nasilenia) były zgodne ze znanymi skutkami ubocznymi leczenia olaparybem, bez nadmiernych ciężkich zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu. Jedynym działaniem toksycznym stopnia 3., które wystąpiło u ponad 5,0% pacjentów, była anemia (8,7%), która rzadko prowadziła do transfuzji. Poważne zdarzenia niepożądane nie występowały częściej w przypadku stosowania olaparybu niż w przypadku placebo [1]-[9].

Podsumowując, w badaniu o akronimie OlympiA [1]-[9] wykazano, że roczna adjuwantowa terapia za pomocą olaparybu, po zakończeniu leczenia miejscowego i neoadjuwantowej lub adjuwantowej chemioterapii, może znacząco wydłużyć czas przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej lub odległej i zmniejszyć ryzyko nawrotu u pacjentów z HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, posiadających germinalne mutacje *BRCA1* lub *BRCA2*, patogenne lub prawdopodobnie patogenne. Co istotne, to pierwszy i jedyny lek stosowany we wczesnym raku piersi, którego zastosowanie wpłynęło na istotne wydłużenie przeżycia całkowitego w rozpatrywanej subpopulacji pacjentów z rakiem piersi. Wnioskowana interwencja jest jedyną ukierunkowaną molekularnie terapią przeznaczoną dla wąskiej grupy pacjentów z mutacjami *BRCA* i dedykowaną dla chorych w młodym wieku w momencie rozpoznania, mających wysokie ryzyko nawrotu. Schemat farmakoterapii odpowiadający temu, który został zastosowany we wskazaniu OlympiA, uzyskał najwyższą ocenę „A” w wytycznych klinicznych przygotowanych przez ESMO, co świadczy o znacznej wartości klinicznej. Określono, że wczesny rak piersi wysokiego ryzyka jest chorobą agresywną a terapia z intencją wyleczenia możliwa jest jedynie do momentu pojawienia się przerzutów odległych, z dobrze tolerowanym profilem bezpieczeństwa i nie pogarszającą jakości życia pacjentów, dlatego istotne jest udostępnienie terapii u pacjentów, u których jest szansa na leczenie radykalne.

Z kolei badanie o akronimie OlympiAD było międzynarodowym, randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy. W badaniu wzięło udział 302 pacjentów, w wieku co najmniej 18 lat i z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi, z mutacją *BRCA1* lub *BRCA2*, którzy otrzymali do dwóch wcześniejszych chemioterapii z powodu choroby rozsianej. Chorzy w grupie badanej stosowali olaparyb (300 mg/2 razy na dobę), natomiast w grupie kontrolnej – standardową chemioterapię jednofarmakową (kapecytabinę, winorelbina lub erybulinę). Ryzyko wystąpienia błędów

systematycznego w tym badaniu oceniono jako wysokie, z uwagi na otwarty charakter badania, wynikający z faktu, że w ramieniu kontrolnym stosowano różne chemioterapie jednolekowe, dobrane przez lekarza. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że ocena pierwszorzędowego punktu końcowego była przeprowadzona przez zaślepioną centralną komisję, dzięki czemu wiarygodność wskaźników przeżycia była wiarygodna.

Wyniki badania OlympiAD wskazują, że stosowanie olaparybu w dawce 300 mg/2 razy na dobę w monoterapii w porównaniu z jednolekową standardową chemioterapią (kapecytabina, erybulina, winorelbina) w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej wiązało się z istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji o 2,8 miesiąca (7,0 vs 4,2 miesiąca) oraz redukcją ryzyka progresji wynoszącą 42% (HR=0,58; 95% CI: 0,43 - 0,80; p<0,001), wydłużeniem mediany czasu przeżycia do wystąpienia drugiej progresji choroby o 3,9 miesiąca (13,2 vs 9,3 miesiąca) oraz redukcją ryzyka drugiej progresji lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn o 43,0% w ocenie badacza (HR=0,57; 95% CI: 0,40 - 0,83; p=0,003), większą szansą osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w obrębie zmian mierzalnych w ocenie niezależnej komisji (57,6% vs 22,2%), wydłużeniem mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie do 6,9 miesiąca (zakres: 2,8 – 10,1) w ramieniu olaparybu i 4,5 miesiąca (zakres: 2,7 – 8,5) w ramieniu terapii standardowej [12], poprawą ogólnego stanu zdrowia/jakości życia we wszystkich punktach czasowych, ocenianego za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, z odpowiednią szacunkową różnicą MD=7,5 punktu (95% CI: 2,48 - 12,44; p=0,0035) [11]. Więcej pacjentów w grupie leczonej olaparybem wykazało poprawę w zakresie najlepszych ogólnych wskaźników odpowiedzi dla globalnego stanu zdrowia/jakości życia w porównaniu z chemioterapią standardową (33,7% w porównaniu z 13,4%), a więcej pacjentów w ramieniu chemioterapii standardowej wykazało pogorszenie ogólnego stanu zdrowia/jakości życia w porównaniu z olaparybem (20,6% w porównaniu z 11,7%).

Badanie OlympiAD nie miało wystarczającej mocy, aby wykazać różnice w podgrupach między olaparybem a chemioterapią standardową, stąd wyniki analizy podgrup są nieco zaburzone, ale ogólny test interakcji przeżycia wolnego od progresji choroby nie wykazał dowodów na to, że efekt leczenia jest różny we wszystkich wstępnie określonych podgrupach (p=0,1933). Odsetek pacjentów wyodrębnionych ze względu na status receptorów hormonalnych jest zbyt mały, aby mówić o istotnym statystycznie efekcie leczenia. Odnotowano jednak współczynnik ryzyka HR=0,43 (95% CI: 0,2 - 0,63) dla populacji pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi, HR=0,54 dla grupy z mutacją *BRCA1* (95% CI: 0,37 - 0,79) i HR=0,68 (95% CI: 0,45 - 1,07) dla pacjentów z mutacją *BRCA2* [20]. Współczynnik ryzyka w każdej z omówionych podgrup jest mniejszy niż 1,0, co oznacza, że leczenie olaparybem działa korzystnie, z przedziałami ufności, które przekraczały estymacje współczynnika ryzyka dla przeżycia

wolnego od progresji w populacji ogólnej. Nie stwierdzono statystycznej heterogeniczności efektu leczenia w podgrupach. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby była dłuższa w grupie leczonej olaparybem niż w grupie chemioterapii standardowej w subpopulacji z *BRCA1*: 5,6 vs 3,0 miesiący i *BRCA2*: 9,0 vs 4,2 miesiący [20]. Należy także dodać, że wszyscy pacjenci korzystają tak samo z leczenia olaparybem niezależnie od czynników stratyfikujących. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku podgrupy związanej z wcześniejszą terapią opartą na związkach platyny i mutacją *BRCA1* lub *BRCA2*.

W zakresie przeżycia całkowitego (dojrzałość danych 64,0%), mediana przeżycia całkowitego w grupie badanej wyniosła 19,3 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 17,1 miesiąca. Obserwowana różnica między grupami (2,2 miesiąca) nie była istotna statystycznie (HR=0,90; 95% CI: 0,66 - 1,23; p=0,513), jednakże widoczny był trend na korzyść olaparybu. Odsetek żyjących pacjentów w 6. miesiącu od rozpoczęcia badania wynosił 93,1% oraz 85,8%, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej; w 12. miesiącu: 72,7% vs 69,2%, a w 18. miesiącu od rozpoczęcia leczenia: 54,1% vs 48,0%. Podgrupa pacjentów bez wcześniejszej chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi miała o 7,9 miesiąca dłuższą medianę przeżycia całkowitego u pacjentów z olaparybem w porównaniu z chemioterapią standardową (22,6 vs 14,7), chociaż nie wynik ten nie osiągnął poziomu istotności statystycznej. Ponadto, ponieważ badanie OlympiAD nie było ukierunkowane na wykrycie różnic w zakresie skuteczności leczenia między podgrupami, wyniki analiz eksploracyjnych należy interpretować z ostrożnością ze względu na niewielką liczbę pacjentów i brak równowagi w punkcie wyjściowym.

W grupie leczonej olaparybem większość zdarzeń niepożądanych cechowała się stopniem nasilenia 1. lub 2., rzadko prowadzącymi do trwałego odstawienia leczenia. Częstość zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia była niższa w grupie leczonej olaparybem niż w grupie terapii standardowej (odpowiednio 38,0% i 49,5%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 4. i 5. wyniosła odpowiednio 3,4% i 0% w grupie olaparybu oraz odpowiednio 12,1% i 1,1% w grupie terapii standardowej. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi  $\geq 3$  stopnia była anemia w ramieniu olaparybu i neutropenia w ramieniu chemioterapii standardowej.

Badanie to ma jednak ograniczenia. Po pierwsze, konieczne było zaprojektowanie otwartego badania przez zastosowanie różnych terapii w grupie kontrolnej. Chemioterapia jednolekowa jest powszechnie akceptowana jako standardowa terapia w przypadku raka piersi z przerzutami HER2-ujemnego po progresji choroby podczas leczenia antracyklinami, taksanami i lekami hormonalnymi (u pacjentów z dodatkowym receptorem hormonalnym), ale żaden lek nie jest wyraźnie preferowany. Wszystkie trzy terapie wybrane do grupy kontrolnej stanowią standardowe opcje chemioterapii dla takich pacjentów. W związku z tym, aby zapewnić wiarygodność wyników, analiza pierwotna została oparta na ślepej, niezależnej ocenie centralnej dla populacji z zamiarem leczenia. Drugim ograniczeniem badania była heterogeniczność populacji pod względem statusu receptorów hormonalnych, wcześniejszego

stosowania chemioterapii oraz terapii opartych na platynie. Badanie nie było w stanie wykryć żadnych różnic w działaniu sugerowanych przez analizy podgrup, a zatem wszelkie wnioski należy uznać za generujące hipotezy. Uzasadnieniem wybranej populacji pacjentów było to, że mutacja *BRCA* w linii germinalnej byłaby kluczowym wyznacznikiem skuteczności olaparybu, pomimo różnych czynników klinicznych, które występują w szerokiej populacji pacjentów. Włączenie do tego badania pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi jest ważne, biorąc pod uwagę ograniczone możliwości leczenia tych pacjentów po antracyklinach i taksanach.

Pacjenci mogli także otrzymać pochone platyny z powodu choroby przerzutowej, jeśli nie mieli progresji podczas leczenia, a niewielki odsetek pacjentów otrzymywał adjuwantową lub neoadjuwantową terapię opartą na pochodnych platyny co najmniej 12. miesięcy wcześniej. Chociaż zachęcające jest to, że skuteczność zaobserwowano u pacjentów z ekspozycją na pochone platyny, badanie nie pozwoliło na ocenę olaparybu w chorobie rzeczywiście odpornej na pochone platyny. Ponieważ pochodne platyny nie zostały uwzględnione jako opcje leczenia w grupie kontrolnej, badanie nie może dotyczyć względnych korzyści z olaparybu i chemioterapii opartej na pochodnych platyny u pacjentów z rakiem piersi i mutacji germinalnych *BRCA*. Warto jednak zauważyć, że wskaźnik odpowiedzi 59,9% i mediana czasu przeżycia bez progresji wynosząca 7,0 miesięcy obserwowane w przypadku olaparybu pierwszego, drugiego lub trzeciego rzutu w tym badaniu są podobne do odsetka odpowiedzi 68,0% i mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynoszącej 6,8 miesiąca, obserwowanej po zastosowaniu karboplatyny pierwszego rzutu w podobnej populacji [180]. Natomiast w randomizowanym badaniu II fazy z zastosowaniem weliparybu lub placebo w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksem medianą przeżycia wolnego od progresji wyniosła od 12,3 do 14,1 miesiąca i nie stwierdzono istotnej poprawy po dodaniu inhibitora PARP [181]. Pacjenci biorący udział w tym badaniu nie musieli być wcześniej leczeni antracykliną i taksanami. W obu badaniach z terapią opartą na pochodnych platyny zaobserwowano znacznie więcej działań toksycznych stopnia 3. lub wyższego niż w badaniu OlympiAD. Pomocne byłyby większe badania, w których oceniano zróżnicowanie efektów leczenia olaparybem w podgrupach, szczególnie tych zdefiniowanych na podstawie statusu receptorów hormonalnych lub wcześniejszego stosowania terapii opartej na pochodnych platyny, podobnie jak badanie bezpośrednie w celu ustalenia względnej skuteczności olaparybu i chemioterapii opartej na pochodne platyny.

W badaniu o akronimie OlympiAD wykazano, że wśród pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi z przerzutami i mutacją *BRCA* w linii germinalnej monoterapia olaparybem zapewniła znaczącą korzyść w porównaniu ze standardową chemioterapią, zwłaszcza pod względem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji.

Mimo uproszczonych kryteriów włączenia do programu lekowego względem kryteriów włączenia do badania OlympiA w odniesieniu do pacjentów z rakiem wczesnym wysokiego ryzyka i biorąc pod uwagę,

że definicja wysokiego ryzyka jest niejednoznaczna, wskazanie w badaniach klinicznych jest zbieżne z wnioskowanym. W programie lekowym nie napisano wprost, że uwzględnia on pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, ale kryteria włączenia na to wskazują, uwzględniając czynniki ryzyka takie jak wielkość guza, obecność zmian resztkowych czy zajęcie węzłów chłonnych.

Zarejestrowane wskazanie stosowania olaparybu odnosi się do pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, miejscowo zaawansowanym i przerzutowym. W badaniu OlympiAD uczestniczyli jedynie chorzy z rakiem przerzutowym i nie uwzględniało ono pacjentów z rakiem zaawansowanym. Zarejestrowane wskazanie jest szersze, co wynika z warunków rejestracji olaparybu. **Agencja EMA w raporcie EPAR uznała, że wyniki badania OlympiAD można ekstrapolować na populację pacjentów z rakiem zaawansowanym, ponieważ pacjentom w tej grupie zaleca się taki sam schemat leczenia co pacjentom z rakiem przerzutowym a rokowanie obu typów i obciążenie chorobą jest bardzo zbliżone** [211]. Podobnie w przypadku badania dla komparatora – talazoparybu [48], w przypadku którego znikomy odsetek pacjentów miał raka miejscowo zaawansowanego, a mimo to zarejestrowane wskazanie też obejmuje takich chorych.

**Biorąc powyższe pod uwagę można uznać, że populacja pacjentów oceniana w dwóch powyższych badaniach RCT, OlympiA i OlympiAD, włączonych do niniejszego opracowania odpowiada w istotnym stopniu docelowej populacji chorych, która może odnieść największe korzyści ze stosowania olaparybu w leczeniu wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka lub raka piersi miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.**

Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, olaparyb stanowi istotną opcję terapeutyczną w leczeniu ukierunkowanym pacjentów z rakiem piersi HER2-ujemnym, z mutacjami *BRCA1/2*. Co znajduje potwierdzenie w organizacjach takich jak: *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [151]; *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [163], *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [164], [165]; *National Cancer Institute* 2019 [166], *Canadian Cancer Society* 2017 [167] oraz w wytycznych St. Gallen [185] - prawie wszyscy paneliści (>93,0%) poparli zastosowanie olaparybu w terapii adjuwantowej dla kobiet w stadium II lub III, raka HER2-ujemnego spełniającego kryteria kwalifikacji do badania OlympiA i w konsekwencji prawie jednogłośnie zagłosowano (95,0%) za zaleceniem badań genetycznych wśród pacjentów spełniających kryteria badania OlympiA w celu zidentyfikowania kandydatów do terapii opartej na olaparybie.

Natomiast uwzględniając dane z zakresu bezpieczeństwa olaparybu, można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa leku, którego stosowanie wiąże się z wystąpieniem najczęściej łagodnych lub umiarkowanych, 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.

**Dawka olaparybu stosowana w badaniach OlympiA i OlympiAD była zgodna z dawkowaniem wskazanym w Charakterystyce produktu leczniczego Lynparza® (tabletki powlekane) [63]. Stąd też reprezentatywność interwencji w dwóch powyższych badaniach RCT również należy ocenić wysoko, ze względu na testowanie efektywności klinicznej dla zalecanej dawki leku.**

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

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie olaparybu z talazoparybem, jedynym odpowiednim komparatorem we wnioskowanym wskazaniu obejmującym populację pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym. W związku z tym, że zidentyfikowane badanie RCT o akronimie OlympiAD [10]-[27], bezpośrednio porównuje skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa pomiędzy interwencją wnioskowaną a chemioterapią jednolekową u pacjentów z przerzutowym, HER2-ujemnym rakiem piersi (ER+/PgR+ lub ER-/PgR-), z patogenną lub prawdopodobnie patogenną germinálną mutacją w genach *BRCA1/2*, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego z talazoparybem przez wspólny komparator, tj. chemioterapię z wyboru lekarza. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań dla talazoparybu, potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego, w populacji pacjentów zaawansowanym rakiem piersi z mutacją *BRCA1/2* zidentyfikowano badanie randomizowane o akronimie EMBRACA [48]-[62] porównujące skuteczność oraz bezpieczeństwo talazoparybu z chemioterapią z wyboru lekarza (kapecytabina, winorelbina, erybulina lub gemcytabina).

Badanie EMBRACA było badaniem fazy III, randomizowanym, otwartym, dwuramiennym, wielośrodkowym, przeprowadzonym wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi z obecnością germinálnej mutacji w genach *BCA1/2*. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w tym badaniu oceniono jako wysokie, z uwagi na otwarty charakter badania, wynikający z faktu, że w ramieniu kontrolnym stosowano chemioterapie jednolekowe, dobrane przez lekarza.

Kryteria włączenia do obu badań, OlympiAD i EMBRACA, były bardzo zbliżone. Okres obserwacji w fazie RCT w badaniu OlympiAD [10]-[27] wynosił 14,5 miesiąca dla ramienia, w którym stosowano olaparyb i 14,1 miesiąca dla standardowej chemioterapii. W badaniu EMBRACA [48]-[62] mediana okresu obserwacji dla pierwszorzędnego punktu końcowego, przeżycia wolnego od progresji, wynosiła 11,2 miesiąca. Dawki stosowanych interwencji były zgodne z zalecanymi w Charakterystykach produktów leczniczych Lynparza® [63] i Talzenna® [200].

Podstawową różnicą pomiędzy oba badaniami był inny schemat chemioterapii w grupach kontrolnych. W badaniu OlympiAD pacjentom podawano kapecytabinę, winorelbinę i erybulinę a w badaniu EMBRACA dodatkowo gemcytabinę. Jednak, wytyczne NCCN i PTOK nie wskazują, która z opcji, tj. antymetabolity (kapecytabina, gemcytabina) czy inhibitory mikrotubul (winorelbina, erybulina) jest lepsza i wymieniają je zamiennie na tym samym etapie leczenia, zatem można wnioskować o porównywalnej skuteczności ww. leków [152], [163]. Przeprowadzenie porównania pomiędzy olaparybem a talazoparybem było możliwe dla danych punktów końcowych z zakresu skuteczności: czas przeżycia wolny od progresji choroby, przeżycie całkowite, obiektywna odpowiedź na leczenie oraz dla jakości życia i profilu bezpieczeństwa. Z porównania wykluczono czas do wystąpienia drugiego zdarzenia progresji choroby z badania OlympiAD oraz odsetek korzyści klinicznych po 24. tygodniach leczenia i czas trwania odpowiedzi na leczenie z badania EMBRACE, ponieważ te punkty końcowe nie były określane w obu badaniach.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w pośrednim porównaniu do talazoparybu, w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w okresie obserwacji wynoszącym 11,2 – 14,5 miesięcy, w zakresie przeżycia całkowitego w pierwszym i drugim punkcie odcięcia danych w badaniu OlympiAD, w zakresie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie podczas mediany czasu trwania odpowiedzi wynoszącym 1,7 – 4,5 miesiąca, w zakresie pogorszenia jakości życia.

Przeprowadzona analiza wykazała także, że stosowanie olaparybu w pośrednim porównaniu do talazoparybu, w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem wystąpienia anemii dowolnego stopnia nasilenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki, wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia ogółem oraz istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym ryzykiem wystąpienia nudności i wymiotów dowolnego stopnia nasilenia. Ponadto wykazano, że stosowanie olaparybu w pośrednim porównaniu do talazoparybu, w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia (neutropenii, obniżenia liczby krwinek białych, biegunki, zmniejszenia apetytu, zmęczenia, bólu głowy, erytrodyzestazji dłoniowo-podeszwowej, zaparć i bólu pleców, zdarzeń

niepożądanych  $\geq 3$  stopnia (anemii, neutropenii, leukopenii, zmęczenia i bólu pleców) i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dnia 22 grudnia 2021 roku przedstawiła analizę weryfikacyjną dla produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb), w której przeprowadzono porównanie pośrednie talazoparybu z badania EMBRACA z olaparybem z badania o akronimie OlympiAD. Wykazano zbieżność pomiędzy wynikami porównania przedstawionego w analizie weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie.

Odnalezione badanie o niższej wiarygodności o akronimie LUCY [28]-[34] było otwartym, jednoramiennym, wielośrodkowym, międzynarodowym badaniem III fazy, w którym oceniano skuteczność kliniczną monoterapii olaparybem u pacjentów z mutacjami w genach *BRCA*, z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymywali taksan i/lub antracyklinę w leczeniu (neo)adjuwantowym/przerzutowym i nie więcej niż dwie linie wcześniejszej chemioterapii. Do badania włączono 563 pacjentów z 125 ośrodków w 15 krajach. Pacjenci otrzymywali tabletki olaparybu (300 mg/2 razy na dobę) do czasu progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub spełnienia innych określonych w protokole kryteriów przerwania leczenia.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie badacza wyniosła 8,11 miesiąca (95% CI : 6,93 – 8,67) i była dłuższa niż mediana w ramieniu kontrolnym w badaniu OlympiAD, gdzie wynosiła 7,0 miesiąca. U pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 6,7 miesiąca (95% CI: 5,22 – 8,38, n=34) i 5,19 miesiąca (95% CI: 3,15 – 8,18, n=47) u osób, które otrzymywały leczenie we wczesnym stadium choroby (neoadjuwantowe/adjuwantowe) i choroby z przerzutami. Prawie połowa pacjentów podlegających ocenie (48,6%) wykazała odpowiedź kliniczną zgodnie z oceną badacza. U tych pacjentów mediana czasu trwania odpowiedzi klinicznej wyniosła 6,6 miesiąca (zakres międzykwartylowy: 4,2 – 10,8). Mediana czasu do pierwszego kolejnego leczenia lub zgonu i czas do przerwania leczenia lub zgonu wyniosła odpowiednio 9,66 miesiąca (95% CI: 8,67 – 11,14) i 6,9 miesiąca (95% CI: 6,21 – 7,79).

Większość pacjentów (95,2%) miała zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, głównie o 1. lub 2. stopniu nasilenia. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia dowolnego stopnia (występującymi u  $>20\%$  pacjentów) były nudności, anemia, astenia, wymioty i zmęczenie. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia  $\geq 3$  stopnia zgłoszono u 25,4% pacjentów, najczęściej występowała niedokrwistość (13,1%) i neutropenia (4,4%). Poważne zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia wystąpiły u 28 pacjentów (11,1%). Żadne zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia nie spowodowało zgonu, ale 11 pacjentów (4,4%) przerwało leczenie. Niska



częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas leczenia  $\geq 3$  stopnia (25,4%) była zgodna z obserwowaną w ramieniu olaparybu w badaniu OlympiAD (36,6%).

Wyniki badania fazy IIIb LUCY potwierdzają kliniczną skuteczność olaparybu u pacjentów z germinalnymi mutacjami w genach *BRCA*, HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi w warunkach, które ściśle odzwierciedlają rzeczywistą praktykę kliniczną. Ogólnie, olaparyb był dobrze tolerowany, zapewniając klinicznie skuteczną i ukierunkowaną opcję leczenia dla tych pacjentów z wysokimi niezaspokojonymi potrzebami.

Skuteczność kliniczna olaparybu była zgodna z wcześniejszymi wynikami badania III fazy OlympiAD. W badaniu LUCY obserwowano stałą korzyść ze stosowania olaparybu niezależnie od stanu receptorów hormonalnych, linii leczenia lub wcześniejszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny. W podgrupie pacjentów z HR-dodatnim przerzutowym rakiem piersi, czas przeżycia wolny od progresji choroby był podobny u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor CDK4/6 lub bez niej. Jednak w tym jednoramiennym badaniu nie przeprowadzono formalnych porównań statystycznych między podgrupami.

Badanie LUCY zostało zaprojektowane tak, aby lepiej odzwierciedlać praktykę kliniczną w porównaniu z badaniem OlympiAD. Skuteczność kliniczną olaparybu oceniano w szerokim zakresie wyników w populacji pacjentów, która była wysoce adekwatna do spotykanej w praktyce klinicznej. W szczególności do badania LUCY włączono pacjentów z germinalnymi mutacjami w genach *BRCA*, z rakiem piersi HR-dodatnim lub trójujemnym, czyli dwie populacje pacjentów z wysokimi niezaspokojonymi potrzebami. Większy odsetek pacjentów otrzymywał olaparyb w leczeniu choroby przerzutowej pierwszego rzutu w LUCY ( $\sim 55,0\%$ ) niż w OlympiAD ( $\sim 30,0\%$ ). Większość pacjentów przed włączeniem do badania otrzymywała wcześniej zarówno chemioterapię opartą na taksanach, jak i antracyklinach, mimo że nie było to wymagane przez kryteria włączenia. W OlympiAD wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe/adjuwantowe chemioterapią opartą na pochodnych platyny było dozwolone, jeśli od ostatniej dawki minęło co najmniej 12 miesięcy. Wcześniejsze leczenie chemioterapią opartą na pochodnych platyny w przypadku choroby przerzutowej było dozwolone, jeśli progresja choroby nie nastąpiła podczas leczenia. W przeciwieństwie do tego, badanie LUCY pozwoliło na wcześniejszą chemioterapię opartą na pochodnych platyny we wczesnej lub zaawansowanej chorobie, niezależnie od czasu ostatniego podania. Konieczne są dalsze badania w celu oceny względnej skuteczności olaparybu zgodnie z tymi wcześniejszymi opcjami leczenia.

Odnalezione badanie Meisner i wsp. 2018 [39] jest dostępne tylko w postaci abstraktu konferencyjnego. W badaniu oceniano skuteczność monoterapii olaparybem u pacjentów z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi z mutacją w linii germinalnej *BRCA* lub mutacją *BRCA* w obrębie zmiany chorobowej.

Olaparyb podawano w dawce 300 mg raz na dobę do czasu progresji choroby, co jest niezgodne z przyjętym dawkowaniem zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Lynparza® [63]. Łącznie u 12 z 19 pacjentów (63%) czas przeżycia wolny od progresji w skali Wilsona wynosił  $\geq 1,3$  (95% CI: 0,7 - 3). U 9 z 12 pacjentów (75,0%) z mutacjami *BRCA* w obrębie zmian chorobowych 6-miesięczny wskaźnik czasu przeżycia wolnego od progresji wyniósł 69,4% (95% CI : 40% - 86,4%), a 6-miesięczny wskaźnik przeżycia całkowitego wyniósł 88,8% (95% CI: 62,1% - 97,1%). Nie odnotowano 3. i 4. stopnia toksyczności.

Zidentyfikowano także cztery opisy przypadków, dotyczące leczenia olaparybem pacjentki z rakiem piersi potrójnie ujemnym [35], z mutacjami w linii germlinalnej *BRCA2* [36], [38] i z chemonaiwnym rakiem piersi z całkowitą delecją genu *BRCA2* [37]. Analiza wykazała, że monoterapia olaparybem może przynieść długoterminową korzyść u pacjentki z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami do płuc i mózgu z połączoną dużą rearanżacją w linii zarodkowej i somatycznej oraz wysokim wynikiem HRD [35], [38] może wiązać się z trwającą, całkowitą odpowiedzią u pacjentki z rakiem piersi z mutacją *BRCA2* i nawrotem w oponach miękkich mózgu [36] oraz może powodować szybką i wyraźną odpowiedź u pacjentki z rakiem piersi i dużą rearanżacją genu *BRCA2* [37]. Odnotowano także poprawiającą się jakość życia związaną ze stabilizacją choroby i brakiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych po przyjmowaniu 7 cykli leczenia olaparybem [38].

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Marsh i wsp. 2019 [40], McGahan i wsp. 2017 [41] i Burstein i wsp. 2021 [42]. W ww. opracowaniach wskazano, że olaparyb, będący doustnym inhibitorem PARP, jest tolerowany w monoterapii. Zaraportowano, że ma obiecującą aktywność u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi i mutacjami w genach *BRCA* oraz jest aktywny w monoterapii guzów z wadliwą naprawą HR. Olaparyb z powodzeniem indukował całkowitą odpowiedź na leczenie, częściową odpowiedź na leczenie i stabilizację choroby. Odpowiedzi często utrzymywały się, nawet u pacjentów, którzy byli wcześniej intensywnie leczeni, co sprawiało, że wyniki te były znaczące nawet przy braku grup porównawczych w większości badań.

Po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, opcji refundowanych i stosowanych we wnioskowanych wskazaniach, na odpowiednie komparatory do porównania efektów klinicznych olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami *BRCA1/2* wybrano obserwację (tj. placebo/brak zastosowania aktywnej terapii) a w leczeniu pacjentów z miejscowo rozsianym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami *BRCA1/2* wybrano talazoparyb.

Istotną kwestią, również w kontekście jakości życia chorych, jest także dogodna postać ocenianej interwencji (olaparyb w tabletkach powlekanych do stosowania doustnego), dzięki czemu chorzy mogą przyjmować je samodzielnie w domu, bez obciążeń wynikających z konieczności przebywania w szpitalu lub innych miejscach mających możliwość podania chemioterapii.

**Podsumowując, badanie o akronimie OlympiA wykazało, że adjuwantowe leczenie olaparybem, po zakończeniu leczenia miejscowego i neoadjuwantowej lub adjuwantowej chemioterapii, może znacząco wydłużyć przeżycie wolne od choroby inwazyjnej lub odległej i zmniejszyć ryzyko nawrotu u pacjentów z HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, posiadających germinalne mutacje *BRCA1* lub *BRCA2*, patogenne lub prawdopodobnie patogenne. W ramach badania o akronimie OlympiAD wykazano z kolei, że leczenie olaparybem, wśród pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi z przerzutami i mutacją w linii germinalnej *BRCA1/2*, zapewnia istotną poprawę długości przeżycia wolnego od progresji choroby i zmniejsza ryzyko progresji choroby przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa, toksyczności i jakości życia zależnej od zdrowia w porównaniu do chemioterapii standardowej (kapecytabina, erybulina, winorelbina). Olaparyb jest ogólnie dobrze tolerowany a pojawiające się skutki uboczne są na ogół możliwe do opanowania lub ustępują samoistnie. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, olaparyb może stanowić istotną opcję terapeutyczną w leczeniu ukierunkowanym pacjentów z rakiem piersi HER2-ujemnym, z mutacjami *BRCA1/2*.**

## 10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

### **Ograniczenia analizy klinicznej**

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

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

- nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących stosowanie olaparybu z komparatorem, tj. talazoparybem, w populacji pacjentek z rakiem miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, w związku z czym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem badania OlympiAD dla olaparybu oraz badania EMBRACE dla talazoparybu;
- nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej dotyczących zastosowania olaparybu w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi HER2-ujemnym, z mutacjami *BRCA1/2*, co wynika z niedawnej rejestracji tego leku we wnioskowanym wskazaniu.

### **Ograniczenia badań uwzględnionych w analizie klinicznej**

Badanie RCT o akronimie OlympiA:

- pierwotnie do badania planowano włączyć jedynie pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi, następnie zmieniono protokół badania aby umożliwić również włączanie pacjentów z rakiem HER2-ujemnym z ekspresją receptorów hormonalnych; włączano osoby z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby, z uwagi na to, że tacy chorzy częściej otrzymują chemioterapię oprócz leczenia hormonalnego; w uwagi na opisaną powyżej zmianę protokołu badania, analiza podgrup uwzględnia inny odsetek chorych na potrójnie ujemnego raka piersi i chorych na raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych w badaniu niż w ogólnej populacji pacjentów z rakiem piersi (w tym w Polsce);
- nie oceniono wpływu olaparybu jako terapii adjuwantowej we wszystkich dziedzicznych postaciach raka piersi ani nie zgłoszono korzyści u pacjentów, u których nie występowały cechy kliniczne raka wysokiego ryzyka, wymagane do zakwalifikowania się do tego badania.

Badanie RCT o akronimie OlympiAD:

- zastosowanie różnych terapii w grupie kontrolnej wymagało zaprojektowania badania z otwartą próbą. Chemioterapia jednoskładnikowa jest powszechnie akceptowana jako standardowa terapia w przypadku raka piersi HER2-ujemnego z przerzutami, po progresji choroby podczas leczenia antracyklinami, taksanami i lekami hormonalnymi (u pacjentów z dodatnim receptorem

- hormonalnym), ale żaden lek nie jest wyraźnie preferowany. Wszystkie trzy terapie wybrane do grupy kontrolnej stanowią standardowe opcje chemioterapii. W związku z tym, aby zapewnić wiarygodność wyników tego otwartego badania, analiza pierwotna została oparta na zaślepionej, niezależnej, centralnej ocenie wskaźników przeżycia, aby zapewnić wysoką wiarygodność wyników;
- heterogeniczność populacji pod względem statusu receptorów hormonalnych, wcześniejszego stosowania chemioterapii oraz wcześniejszego stosowania terapii opartych na pochodnych platyny również była ograniczeniem. Badanie nie miało wystarczającej mocy ani liczebności podgrup, żeby wykryć różnice w analizie podgrup wyodrębnionych ze względu na status ekspresji receptorów hormonalnych, czy innych czynników demograficznych i klinicznych. Uzasadnieniem wybranej populacji pacjentów było to, że mutacje *BRCA* w linii germlinalnej byłyby kluczowym wyznacznikiem skuteczności olaparybu, pomimo różnych czynników klinicznych występujących w szerokiej populacji pacjentów. Włączenie do tego badania pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi było ważne, biorąc pod uwagę ograniczone możliwości leczenia tych pacjentów po antracyklinach i taksanach;
  - do badania kwalifikowano pacjentów z rakiem przerzutowym, niemniej jednak EMA uznała, że wyniki badania OlympiAD można ekstrapolować na populację pacjentów z rakiem zaawansowanym, ponieważ pacjentom w tej grupie zaleca się taki sam schemat leczenia co pacjentom z rakiem przerzutowym a rokowanie obu typów i obciążenie chorobą jest bardzo zbliżone [211] i na tej podstawie zarejestrowała olaparyb również w leczeniu raka miejscowo zaawansowanego, zatem wyniki badania OlympiAD są reprezentatywne dla chorych z rakiem miejscowo zaawansowanym.

#### **Ograniczenia porównania pośredniego olaparybu z talazoparybem w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi**

- do badania EMBRACA włączano chorych z nowotworem miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym a do badania OlympiAD wyłącznie pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, przy czym rozpatrując charakterystykę wyjściową pacjentów finalnie włączonych do obu badań, odsetek pacjentów ze zdiagnozowanym przerzutowym rakiem piersi był zbliżony;
- do badania EMBRACA poza osobami leczonymi wcześniej antracyklinami i/lub taksanami, włączano także pacjentów, którzy wcześniej stosowali inne schematy chemioterapii, oparte na kapecytabinie czy platynach. Nie wskazano także odsetka pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej terapii antracyklinami ani taksanami;
- różne schematy leczenia stosowane w badaniu OlympiAD i EMBRACA w grupie kontrolnej (kapecytabina/erybulina/winorelbina vs kapecytabina/erybulina/winorelbina/gemcytabina), w tym uwzględnienie w ramieniu standardowej chemioterapii nierefundowanej w Polsce erybuliny oraz różne odsetki pacjentów w stosujących poszczególne chemioterapie; istnieją jednakże przesłanki pozwalające przypuszczać, że skuteczność ww. monoterapii jest porównywalna, zatem różnice w schematach chemioterapii jednolekowych stosowanych w grupach kontrolnych w badaniach OlympiAD i EMBRACA nie powinny mieć istotnego wpływu na uzyskane wyniki:

- do badania OlympiAD włączano pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej maksymalnie dwie linie chemioterapii w leczeniu choroby zaawansowanej a w badaniu EMBRACA – trzy linie;
- do badania OlympiAD włączano pacjentów, którzy wykazywali prawidłowe lub nieznaczne obniżenie funkcjonowania związanego z oceną sprawności wg EOCG (około 70,0%) a w badaniu EMBRACA – pacjentów ze stopniem sprawności 0-2, czyli około 2,0% pacjentów miało stan sprawności równy 2 a pozostali wykazywali prawidłowe lub nieznacznie obniżone funkcjonowanie (około 55,0%);
- przeprowadzenie porównania przeżycia całkowitego między badaniami było utrudnione, ponieważ w badaniu OlympiAD przeżycie całkowite było traktowane jako drugorzędowy punkt końcowy i nie wykazano odpowiednich założeń statystycznych do stwierdzenia istotności;
- w obu badaniach pacjenci po wystąpieniu progresji choroby mogli otrzymywać dalsze leczenie, co mogło wpłynąć na wyniki przeżycia całkowitego;
- oba badania tj. OlympiAD i EMBRACE miały otwarty charakter i zostały przeprowadzone bez zaślepienia;
- z porównania wykluczono czas od randomizacji do drugiego zdarzenia progresji lub zgonu z badania OlympiAD oraz odsetek korzyści klinicznych po 24 tygodniach i czas trwania odpowiedzi na leczenie z badania EMBRACE, ponieważ te punkty końcowe nie były określane w obu badaniach.

#### **Inne badania uwzględnione w analizie klinicznej:**

- badanie o akronimie LUCY [28]-[34]:
  - badanie jednoramienne;
  - większość pacjentów otrzymywała wcześniej chemioterapię opartą na taksanach i antracyklinach przed włączeniem do badania, mimo że nie było to wymagane przez kryteria włączenia;
  - umożliwienie wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie we wczesnej lub zaawansowanej chorobie, niezależnie od czasu ostatniego podania;
- badanie Meisner i wsp. 2018 [39]:
  - badanie opublikowane w postaci abstraktu;
  - badanie retrospektywne;
  - brak danych dotyczących dawkowania, okresu leczenia i obserwacji;
- Wang i wsp. 2022 [35], Exman i wsp. 2019 [36], Moiseyenko i wsp. 2018 [37], Silva i wsp. 2022 [38] – opisy pojedynczych przypadków pacjentek leczonych olaparybem.

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

## 11. WNIOSKI KOŃCOWE

- I.** Randomizowane badanie o akronimie OlympiA było pierwszym badaniem III fazy, w którym oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa pomiędzy olaparybem a placebo, stosowanym jako leczenie uzupełniające u pacjentów z wczesnym rakiem piersi HER2-ujemnym wysokiego ryzyka, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2*, którzy zakończyli leczenie miejscowe oraz chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową.
- II.** Olaparyb u chorych z germinalnymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER-2 ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową spowodował:
- istotne wydłużenie 4-letniego przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo;
  - istotne wydłużeniem 4-letniego przeżycia bez choroby odległej w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo;
  - istotne wydłużenie przeżycia całkowitego i mniejsze ryzyko zgonu w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo; badanie to było pierwszym i jedynym uwzględnionym, w którym wykazano znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego we wnioskowanej populacji pacjentów;
  - w odniesieniu do jakości życia nie odnotowano istotnej klinicznie różnicy między grupami terapeutycznymi w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, ale zaobserwowano nieznaczną poprawę w obu grupach między 12. a 24. miesiącem od rozpoczęcia leczenia, co przy dłuższej ekspozycji pacjentów na olaparyb wskazuje, że obciążenie aktywnym leczeniem nie wpłynęło na pogorszenie jakości życia chorych.
- III.** Randomizowane badanie o akronimie OlympiAD było pierwszym, które zawierało porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa pomiędzy olaparybem a standardową chemioterapią jednolekową (opartą na kapecytabinie, erybulinie i winorelbinie) u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi oraz germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2*, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej.
- IV.** Olaparyb u chorych z mutacjami *BRCA1/2* w linii germinalnej, u których występuje HER2-ujemny zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, spowodował:
- wydłużenie mediany czasu przeżycia bez wystąpienia progresji lub zgonu o 2,8 miesiąca i redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 42,0%;

- wydłużenie mediany czasu przeżycia od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu o 3,9 miesiąca oraz redukcję ryzyka drugiej progresji lub zgonu o 43,0% w ocenie badacza;
- zwiększenie szansy osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo;
- poprawę ogólnego stanu zdrowia/jakości życia we wszystkich punktach czasowych w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo;
- wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo, ale wynik ten nie był istotny statystycznie.

**V.** Profil bezpieczeństwa olaparybu we wszystkich badaniach był akceptowalny i spójny. 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 lub samoistnie zanikające.

**VI.** Porównanie pośrednie olaparybu z talazoparybem w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, pomimo ograniczeń, wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema interwencjami w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego, uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie i pogorszenia jakości życia. Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) niższym ryzykiem wystąpienia anemii dowolnego stopnia nasilenia, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki i zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia ogółem oraz istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) wyższym ryzykiem wystąpienia nudności i wymiotów dowolnego stopnia. Ponadto wykazano brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia a także poszczególnych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia i zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia.

**VII.** Wyniki badań o niższej wiarygodności wskazują, że olaparyb był klinicznie skuteczny u pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi z przerzutami, z germinalnymi mutacjami *BRCA*, a wyniki z zakresu bezpieczeństwa były zgodne z wcześniej przeprowadzonymi badaniami, w tym badaniami RCT III fazy.

**VIII.** Dogodna postać ocenianej interwencji (tabletki powlekane do stosowania doustnego), umożliwia leczenie w warunkach domowych, bez obciążeń wynikających z konieczności przebywania w szpitalu lub innym miejscu prowadzenia terapii.

**IX. Podsumowując, stosowanie olaparybu w populacji pacjentów z rakiem piersi i germinalnymi mutacjami *BRCA1/2* wiąże się z istotnymi korzyściami klinicznymi przy**



**jednocześnie dobrej tolerancji leczenia. Wyniki badania OlympiA wskazują, że adjuwantowe leczenie olaparybem może znacząco wydłużyć przeżycie wolne od choroby inwazyjnej lub odległej, zmniejszyć ryzyko nawrotu a także, co niezwykle istotne, wydłużyć przeżycie całkowite u pacjentów z HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, posiadających germinalne mutacje *BRCA1* lub *BRCA2*, patogenne lub prawdopodobnie patogenne. Z kolei w badaniu o akronimie OlympiAD wykazano, że leczenie olaparybem zapewnia istotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby i zmniejsza ryzyko drugiej progresji choroby przy jednocześnie korzystniejszym profilu bezpieczeństwa, niższej toksyczności i lepszej jakości życia zależnej od zdrowia w porównaniu do chemioterapii standardowej (kapecytabina, erybulina, winorelbina) u pacjentów z HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, posiadających germinalne mutacje *BRCA1* lub *BRCA2*, patogenne lub prawdopodobnie patogenne.**

## 12. BIBLIOGRAFIA

### A. Badania RCT

#### Badanie OlympiA (wczesny rak piersi)

- [1] Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B i wsp. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25): 2394-2405. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2105215>
- [2] Tutt ANJ, Kaufman B, Gelber RB, i wsp. OlympiA: a randomized phase III trial of olaparib as adjuvant therapy in patients with high-risk HER2-negative breast cancer (BC) and a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm). *Journal of clinical oncology*, 2015, 33(15 SUPPL. 1).
- [3] Tutt A, Kaufman B, Garbe J i wsp. OlympiA: a randomized phase III trial of olaparib as adjuvant therapy in patients with high-risk HER2-negative breast cancer (BC) and a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm). *Annals of oncology*, 2017, 28, v67-.
- [4] Tutt A, Garber JE, Kaufman B i wsp. Olympi A: a phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (Neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 2021, 39(18 SUPPL).
- [5] Tutt ANJ, Garber J, Gelber RD i wsp. VP1-2022: Pre-specified event driven analysis of Overall Survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. 2022, ESMO Virtual Plenary
- [6] Ganz PA, Bandos H, Spanic T i wsp. Quality of life results from OlympiA: a phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)-adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER-2 negative early breast cancer. *Cancer research*, 2022, 82(4 SUPPL).
- [7] Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD i wsp. OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022 Oct 10:S0923-7534(22)04165-5.
- [8] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02032823> (grudzień 2022)
- [9] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003839-30/GB> (grudzień 2022)

#### Badanie OlympiAD (rak miejscowo zaawansowany lub rozsiały [z przerzutami])

- [10] Robson M, Im SA, Senkus E, i wsp. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017 Aug 10;377(6):523-533.
- [11] Robson M, Ruddy KJ, Im SA, i wsp. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *Eur J Cancer.* 2019 Oct;120:20-30
- [12] Robson ME, Tung N, Conte P, i wps. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019 Apr 1;30(4):558-566.
- [13] Im SA, Xu B, Li W i wsp. Olaparib monotherapy for Asian patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer: OlympiAD randomized trial subgroup analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):8753.
- [14] Delaloge S, Conte PF, Im SA i wsp. OlympiAD: further efficacy outcomes in patients with HER2-negative metastatic breast cancer and a germline BRCA mutation receiving olaparib monotherapy vs standard single-agent chemotherapy treatment of physician's choice. *Annals of oncology*, 2017, 28, v77-.
- [15] Robson ME, Im SA, Senkus E i wsp. OlympiAD: phase III trial of olaparib monotherapy versus chemotherapy for patients (pts) with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm). *Journal of clinical oncology*, 2017, 35(15).
- [16] Robson M, Ruddy KJ, Im SA i wsp. OlympiAD: health-related quality of life (HRQoL) in patients with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm) receiving olaparib monotherapy vs standard single-agent chemotherapy treatment of physician's choice (TPC). *Annals of oncology*, 2017, 28, v96-.
- [17] Im SA, Xu B, Li W i wsp. Olaparib monotherapy versus chemotherapy for patients with HER2-negative metastatic breast

- cancer and a germline BRCA mutation: asian subgroup analysis from the phase III OlympiAD trial. *Cancer research*, 2018, 78(4).
- [18] Domchek SM, Robson M, Im SA i wsp. Tolerability of olaparib monotherapy versus chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer and a germline BRCA mutation: olympiAD. *Cancer research*, 2018, 78(4).
- [19] Robson M.E., Im S.A., Senkus E. i wsp. OlympiAD final overall survival: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice (TPC) in patients with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm). *Cancer research*, 2018, 78(13).
- [20] Senkus-Konefka E, Domchek SM, Im SA i wsp. Subgroup analysis of olaparib monotherapy versus chemotherapy by hormone receptor and BRCA mutation status in patients with HER2- negative metastatic breast cancer and a germline BRCA mutation: olympiAD. *European journal of cancer*, 2018, 92, S19-S20.
- [21] Robson ME, Ruddy KJ, Im SA i wsp. EORTC QLQ-C30 (QLQ-C30) symptoms in patients (pts) with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm) receiving olaparib vs chemotherapy treatment of physician's choice (TPC) in OlympiAD. *Journal of clinical oncology*, 2018, 36(15).
- [22] Tung NM, Im SA, Senkus-Konefka E i wsp. Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer (OlympiAD): efficacy in patients with visceral metastases. *Journal of clinical oncology*, 2018, 36(15).
- [23] Robson M, Hettle R, Degboe A i wsp. Estimating the health state utility of patients with HER2-gBRCA + metastatic breast cancer treated with olaparib or chemotherapy via a mapping analysis of EORTC QLQ-C30 data collected in the olympiad clinical trial. *Value in health*, 2018, 21, S12-.
- [24] Xu H, Zhou D, Bui K i wsp. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of olaparib in the treatment of metastatic breast cancer patients with germline BRCA1/2 mutations. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2018 103 Supplement 1 (S93-).
- [25] Robson M, Lai Z, Dearden S i wsp. Analysis of BRCA genes and homologous recombination deficiency (HRD) scores in tumours from patients (pts) with metastatic breast cancer (mBC) in the OlympiAD trial. *Annals of Oncology* 2019 30 Supplement 5 (v780-v781).
- [26] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02000622> (grudzień 2022)
- [27] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-005137-20/GB> (grudzień 2022)

## **B. Badania o niższej wiarygodności**

### ***Badanie LUCY***

- [28] Gelmon KA, Fasching PA, Couch FJ i wsp. Clinical effectiveness of olaparib monotherapy in germline BRCA-mutated, HER2-negative metastatic breast cancer in a real-world setting: phase IIIb LUCY interim analysis. *Eur J Cancer*. 2021 Jul;152:68-77. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.029. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34087573.
- [29] Balmana J, Fasching PA, Delaloge S i wsp. Clinical effectiveness and safety of olaparib in BRCA-mutated, HER2-negative metastatic breast cancer in a real-world setting: Phase IIIb LUCY final analysis. *Annals of Oncology* 2022 33 Supplement 3 (S205-S206).
- [30] Gelmon KA, Fasching PA, Couch F i wsp. Real-world clinical effectiveness and safety of olaparib monotherapy in HER2-negative gBRCA-mutated metastatic breast cancer: Phase IIIb LUCY interim analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15.
- [31] Gelmon KA, Walker GP, Fisher GV i wsp. LUCY: A phase IIIb, real-world study of olaparib in HER2-negative metastatic breast cancer patients with a BRCA mutation. *Annals of Oncology* 2018 29 Supplement 8 (viii120-).
- [32] Gelmon K, Walker GP, Fisher G. i wsp. LUCY: A phase IIIb, single-arm, open-label multicenter study of olaparib in patients with HER2-negative metastatic breast cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *Cancer Research* 2018 78:4 Supplement 1
- [33] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03286842> (grudzień 2022)
- [34] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001054-34/DE> (grudzień 2022)

### **Opisy przypadków**

- [35] Wang X, Hu N, Cui L, Si Y, Yue J, Zheng F, Kang Y, Yuan P. Durable Disease-Free Survival in a Patient with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Treated With Olaparib Monotherapy. *Curr Cancer Drug Targets*. 2022 Feb 14. doi: 10.2174/1568009622666220214092207. Epub ahead of print. PMID: 35156571.
- [36] Exman P, Mallery RM, Lin NU, Parsons HA. Response to Olaparib in a Patient with Germline *BRCA2* Mutation and Breast Cancer Leptomeningeal Carcinomatosis. *npj Breast Cancer* 2019 5:1 Article Number 46.
- [37] Moiseyenko VM, Chubenko VA, Moiseyenko FV i wsp. "Lazarus Response" to Olaparib in a Virtually Chemonaive Breast Cancer Patient Carrying Gross *BRCA2* Gene Deletion. *Cureus*. 2018;10(2):e2150.
- [38] Silva DJ, Miranda G, Mesquita A. Clinical relevance of receptor conversion in metastatic breast cancer: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jun 10;101(23):e29136.

### **Badanie retrospektywne**

- [39] Meisner E, Rollins R, Ensor J i wsp. Efficacy of olaparib monotherapy in patients (pts) with HER2-negative metastatic breast cancer (MBC) with germline *BRCA* mutation (gBRCAm) or lesional *BRCA* mutation (lBRCAm). *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15 Supplement 1

### **C. Przeglądy systematyczne**

- [40] Marsh P, Williamson GR. What is the Current Effectiveness of Olaparib for Breast Cancer Patients with a *BRCA* Mutation? A Systematic Review. *The Open Nursing Journal*. DOI: 10.2174/1874434601913010039, 2019, 13, 39-59. <https://opennursingjournal.com/contents/volumes/V13/TONURSJ-13-39/TONURSJ-13-39.pdf> (listopad 2022)
- [41] McGahan L. Olaparib (Lynparza®) in patients with *BRCA*-mutated metastatic breast cancer. Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA). DSD: Horizon Scanning in Oncology. 2017
- [42] Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL i wsp. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(35):3959-3977. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01392?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01392?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) (listopad 2022)

### **D. Badania w toku**

- [43] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02681562> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27324108/>
- [44] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000298-11/IT>
- [45] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-001398-22/ES>
- [46] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001407-23/ES>
- [47] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03205761?term=olaparib&cond=Breast+Cancer&draw=2&rank=4>

### **E. Badanie o akronimie EMBRACA, wykorzystane do porównania pośredniego**

- [48] Litton JK i wsp. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation. *New England journal of medicine* 2018; 379(8):753-763.
- [49] Ettl J i wsp. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline *BRCA1/2* mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2018; 29(9):1939-1947
- [50] Hurvitz SA i wsp. Talazoparib in Patients with a Germline *BRCA*-Mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase III EMBRACA Trial. *Oncologist* 2020; 25(3):e439- e450
- [51] Litton JK i wsp. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline *BRCA1/2*-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol* 2020; 31(11):1526-1535.
- [52] Rugo HS i wsp. Outcomes in Clinically Relevant Patient Subgroups From the EMBRACA Study: Talazoparib vs Physician's Choice Standard-of-Care Chemotherapy. *JNCI Cancer Spectr*. 2020;4(1).

- [53] Yu Y i wsp. Talazoparib Exposure-Efficacy Analysis in Patients With Advanced Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations in the EMBRACA Trial. *J Clin Pharmacol* 2020; 60(10):1324-1333.
- [54] Eiermann W i wsp. Analysis of germline BRCA1/2 mutated (gBRCAmut) hormone receptor-positive (HR+) and triple negative breast cancer (TNBC) treated with talazoparib (TALA). *JCO*. 2018;36(15\_suppl):1070-1070.
- [55] Ettl J i wsp. Outcomes of talazoparib (TALA) versus physician's choice of chemotherapy (PCT) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) and a germline BRCA (gBRCA) mutation by line of chemotherapy (CT) in the EMBRACA trial. *JCO*. 2019;37(15\_suppl):1071-1071.
- [56] Ettl J i wsp. Patient Reported Outcomes (PRO) in patients (pts) with HER2- advanced breast cancer (ABC) and a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) receiving talazoparib (TALA) vs physician's choice chemotherapy (PCT) in the EMBRACA trial: A focus on subgroups with/ without visceral disease. *Annals of Oncology*. 2019;30:v129-v130.
- [57] Martín M i wsp. EMBRACA: Comparison of efficacy and safety of talazoparib (TALA) and physician's choice of therapy (PCT) in patients (pts) with advanced breast cancer (aBC), a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm), and prior platinum treatment. *Annals of Oncology*. 2018;29:viii96.
- [58] Rugo HS i wsp. Patient-reported outcomes in patients with HER2- advanced breast cancer and a germline BRCA1/2 mutation receiving talazoparib vs physician's choice of chemotherapy: A focus on EMBRACA ECOG performance status subgroups. *Cancer Res*. 2020;80(4 Supplement):PD10-01-PD10-01.
- [59] Rugo HS i wsp. EMBRACA: Efficacy outcomes in clinically relevant subgroups comparing talazoparib (TALA), an oral poly ADP ribose polymerase (PARP) inhibitor, to physician's choice of therapy (PCT) in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *JCO*. 2018;36(15\_suppl):1069-1069.
- [60] Goncalves A. Patient-reported outcomes (PRO) in patients (PTS) with HER2-advanced breast cancer (ABC) receiving talazoparib (TALA) vs physician's choice chemotherapy (PCT): a focus on EMBRACA germline BRCA1 and BRCA2 mutation (GBRCA1/2m) subgroups. *Breast, Conference (Supplement 2): S71*
- [61] Queek R. Patient-reported outcomes in patients with HER2-advanced breast cancer and a germline brca1/2 mutation receiving talazoparib versus physician's choice chemotherapy: A focus on embraca age subgroups. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy, Conference (10-A SUPPL.): S37-S38*.
- [62] Quek R.G.W. PCN491 patient reported out-comes (PRO) of talazoparib (TALA) versus physician's choice of chemotherapy (PCT) in patients (PTS) with advanced breast cancer (ABC) and a germline BRCA (GBRCA) mutation: A Focus on EMBRACA PTS with/without prior chemotherapy (CT) subgroups. *Value in Health, Conference (Supplement 3): S532*.

#### **F. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa**

##### **EMA**

- [63] Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza®. Data ostatniej aktualizacji: 06.05.2022  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf)
- [64] Streszczenie EPAR. Lynparza® (olaparyb). Data ostatniej aktualizacji: 2020  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lynparza-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lynparza-epar-medicine-overview_en.pdf)

##### **FDA**

- [65] LYNPARZA® (olaparib) tablets, for oral use. Revised: 03/2022.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/208558s023lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/208558s023lbl.pdf)

##### **LAREB**

- [66] <https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&atc=L01XK01&drug=LYNPARZA+%28OLAPARIB%29> (grudzień 2022).

#### **G. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej**

- [67] 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.
- [68] Geenen JJJ, Dackun GMHE, Schouten PC i wsp. A Phase I dose-escalation study of two cycles carboplatin-olaparib followed by olaparib monotherapy in patients with advanced cancer. *Int J Cancer*. 2021 Jun 15;148(12):3041-3050. doi:

- 10.1002/ijc.33498. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33539540; PMCID: PMC8248128.
- [69] Fasching PA, Link T, Hauke J i wsp. German Breast Group and Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Breast. Neoadjuvant paclitaxel/olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatinum in patients with HER2-negative breast cancer and homologous recombination deficiency (GeparOLA study). *Ann Oncol.* 2021 Jan;32(1):49-57. doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.471. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33098995.
- [70] Smith G, Alholm Z, Coleman RL, Monk BJ. DNA Damage Repair Inhibitors-Combination Therapies. *Cancer J.* 2021 Nov-Dec 01;27(6):501-505. doi: 10.1097/PPO.0000000000000561. PMID: 34904813.
- [71] Nadine M. Tung , Mark E. Robson , Steffen Ventz I wsp. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38 : 36 , 4274-4282. DOI: 10.1200/JCO.20.02151
- [72] Zhu H, Wei M, Xu J, Hua J, Liang C, Meng Q, Zhang Y, Liu J, Zhang B, Yu X, Shi S. PARP inhibitors in pancreatic cancer: molecular mechanisms and clinical applications. *Rak Mola.* 2020 marca 2;19(1):49.
- [73] Domchek SM, Postel-Vinay S, Im SA i wsp. Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study. *Lancet Oncol.* 2020 Sep;21(9):1155-1164.
- [74] Puztai L, Yau C, Wolf DM i wsp. Durvalumab with olaparib and paclitaxel for high-risk HER2-negative stage II/III breast cancer: Results from the adaptively randomized I-SPY2 trial. *Cancer Cell.* 2021 Jul 12;39(7):989-998.e5.
- [75] Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A 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. doi: 10.1056/NEJMoa0900212. Epub 2009 Jun 24. PMID: 19553641.
- [76] Fumet JD, Limagne E, Thibaudin M, Truntzer C, Bertaut A, Rederstorff E, Ghiringhelli F. Precision medicine phase II study evaluating the efficacy of a double immunotherapy by durvalumab and tremelimumab combined with olaparib in patients with solid cancers and carriers of homologous recombination repair genes mutation in response or stable after olaparib treatment. *BMC Cancer.* 2020 Aug 10;20(1):748. doi: 10.1186/s12885-020-07253-x. PMID: 32778095; PMCID: PMC7418426.
- [77] Arun B, Akar U, Gutierrez-Barrera AM, Hortobagyi GN, Ozpolat B. The PARP inhibitor AZD2281 (Olaparib) induces autophagy/mitophagy in BRCA1 and BRCA2 mutant breast cancer cells. *Int J Oncol.* 2015 Jul;47(1):262-8. doi: 10.3892/ijo.2015.3003. Epub 2015 May 12. PMID: 25975349; PMCID: PMC6904111.
- [78] [https://ejhp.bmj.com/content/26/Suppl\\_1/A23.1](https://ejhp.bmj.com/content/26/Suppl_1/A23.1)
- [79] Loap P, Loirat D, Berger F, Cao K i wsp. Combination of Olaparib with radiotherapy for triple-negative breast cancers: One-year toxicity report of the RADIOPARP Phase I trial. *Int J Cancer.* 2021 Nov 15;149(10):1828-1832. doi: 10.1002/ijc.33737. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34270809.
- [80] Loap P, Loirat D, Berger F, Ricci F i wsp. Combination of Olaparib and Radiation Therapy for Triple Negative Breast Cancer: Preliminary Results of the RADIOPARP Phase 1 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 Feb 1;109(2):436-440. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.09.032. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32971187.
- [81] Ávila-Arroyo S, Nuñez GS, García-Fernández LF, Galmarini CM. Synergistic Effect of Trabectedin and Olaparib Combination Regimen in Breast Cancer Cell Lines. *J Breast Cancer.* 2015 Dec;18(4):329-38. doi: 10.4048/jbc.2015.18.4.329. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26770239; PMCID: PMC4705084.
- [82] Plummer R, Verheul HM, De Vos FYFL, Leunen K, Molife LR, Rolfo C, Grundtvig-Sørensen P, De Grève J, Rottey S, Jerusalem G, Italiano A, Spicer J, Dirix L, Goessl C, Birkett J, Spencer S, Learoyd M, Bailey C, Dean E. Pharmacokinetic Effects and Safety of Olaparib Administered with Endocrine Therapy: A Phase I Study in Patients with Advanced Solid Tumours. *Adv Ther.* 2018 Nov;35(11):1945-1964. doi: 10.1007/s12325-018-0804-z. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30324586.
- [83] Yonemori K, Shimomura A, Yasojima H i wsp. A phase I/II trial of olaparib tablet in combination with eribulin in Japanese patients with advanced or metastatic triple-negative breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. *Eur J Cancer.* 2019 Mar;109:84-91. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.014. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30703739.
- [84] Zimmer AS, Nichols E, Cimino-Mathews A i wsp. A phase I study of the PD-L1 inhibitor, durvalumab, in combination with a PARP inhibitor, olaparib, and a VEGFR1-3 inhibitor, cediranib, in recurrent women's cancers with biomarker analyses. *J Immunother Cancer.* 2019 Jul 25;7(1):197. doi: 10.1186/s40425-019-0680-3. PMID: 31345267; PMCID: PMC6657373.
- [85] Balmaña J, Tung NM, Isakoff SJ i wsp. Phase I trial of olaparib in combination with cisplatin for the treatment of patients with advanced breast, ovarian and other solid tumors. *Ann Oncol.* 2014 Aug;25(8):1656-63. doi: 10.1093/annonc/mdu187. Epub 2014 May 14. PMID: 24827126.

- [86] Dean E, Middleton MR, Pwint T, Swaisland H i wsp.. Phase I study to assess the safety and tolerability of olaparib in combination with bevacizumab in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer*. 2012 Jan 31;106(3):468-74. doi: 10.1038/bjc.2011.555. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22223088; PMCID: PMC3273358.
- [87] Chuang HC, Kapuriya N, Kulp SK, Chen CS, Shapiro CL. Differential anti-proliferative activities of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in triple-negative breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jul;134(2):649-59. doi: 10.1007/s10549-012-2106-5. Epub 2012 Jun 8. PMID: 22678161; PMCID: PMC4297209.
- [88] van der Noll R, Marchetti S, Steeghs N i wsp. Long-term safety and anti-tumour activity of olaparib monotherapy after combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced breast, ovarian or fallopian tube cancer. *Br J Cancer*. 2015 Jul 28;113(3):396-402. doi: 10.1038/bjc.2015.256. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26180927; PMCID: PMC4522644.
- [89] Lee JM, Hays JL, Annunziata CM, Noonan AM i wsp.. Phase I/Ib study of olaparib and carboplatin in *BRCA1* or *BRCA2* mutation-associated breast or ovarian cancer with biomarker analyses. *J Natl Cancer Inst*. 2014 May 19;106(6):dju089. doi: 10.1093/jnci/dju089. PMID: 24842883; PMCID: PMC4049120.
- [90] Pierce A, McGowan PM, Cotter M, Mullooly M i wsp.. Comparative antiproliferative effects of iniparib and olaparib on a panel of triple-negative and non-triple-negative breast cancer cell lines. *Cancer Biol Ther*. 2013 Jun;14(6):537-45. doi: 10.4161/cbt.24349. PMID: 23760496; PMCID: PMC3813570.
- [91] Shimo T, Kurebayashi J, Kanomata N i wsp.. Antitumor and anticancer stem cell activity of a poly ADP-ribose polymerase inhibitor olaparib in breast cancer cells. *Breast Cancer*. 2014 Jan;21(1):75-85. doi: 10.1007/s12282-012-0356-z. Epub 2012 Mar 28. PMID: 22454224.
- [92] Del Conte G, Sessa C, von Moos R i wsp.. Phase I study of olaparib in combination with liposomal doxorubicin in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer*. 2014 Aug 12;111(4):651-9. doi: 10.1038/bjc.2014.345. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25025963; PMCID: PMC4134498.
- [93] Dent RA, Lindeman GJ, Clemons M, Wildiers H i wsp. Phase I trial of the oral PARP inhibitor olaparib in combination with paclitaxel for first- or second-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2013;15(5):R88. doi: 10.1186/bcr3484. PMID: 24063698; PMCID: PMC3979135.
- [94] Soyama M, Kuniyoshi T, Shimada N, Suzuki H i wsp. A Case of Metastatic Recurrent Breast Cancer Successfully with Olaparib in Late Line Therapy. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2021 Sep;48(9):1153-1155. Japanese. PMID: 34521794.
- [95] Lee CK, Scott C, Lindeman GJ, Hamilton A i wsp. Phase 1 trial of olaparib and oral cyclophosphamide in *BRCA* breast cancer, recurrent *BRCA* ovarian cancer, non-*BRCA* triple-negative breast cancer, and non-*BRCA* ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2019 Feb;120(3):279-285. doi: 10.1038/s41416-018-0349-6. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30655615; PMCID: PMC6353881.
- [96] Batalini F, Xiong N, Tayob N, Polak M i wsp. Phase 1b Clinical Trial with Alpelisib plus Olaparib for Patients with Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2022 Apr 14;28(8):1493-1499. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3045. PMID: 35149538; PMCID: PMC9066379.
- [97] Gajan A, Sarma A, Kim S, Gurdziel K, Wu GS, Shekhar MP. Analysis of Adaptive Olaparib Resistance Effects on Cisplatin Sensitivity in Triple Negative Breast Cancer Cells. *Front Oncol*. 2021 Jul 22;11:694793. doi: 10.3389/fonc.2021.694793. PMID: 34367977; PMCID: PMC8339968.
- [98] Hew TM, Zuberi L. PARP Inhibitor Olaparib Use in a *BRCA1*-Positive Patient With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer, Without the Initial Use of Platinum-Based Chemotherapy, Showing Significant Rapid Near Resolution of Large Liver Metastasis While Patient Experienced Gout-Like Symptoms. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2019; 7:2324709619864989.
- [99] Rizvi W, Truong P, Truong Q i wsp. Metastatic Breast Cancer with *BRCA* Mutation Discovered By Next-Generation Sequencing Responding to Olaparib. *Cureus*. 2017;9(6):e1337.
- [100] Gornstein EL, Sandefur S, Chung JH i wsp. *BRCA2* Reversion Mutation Associated With Acquired Resistance to Olaparib in Estrogen Receptor-positive Breast Cancer Detected by Genomic Profiling of Tissue and Liquid Biopsy. *Clinical Breast Cancer* 2018; 18(2), 184–188.
- [101] Hong S, Funchain P, Haddad A i wsp. Complete Durable Response From Carboplatin and Olaparib in a Heavily Pretreated Triple-Negative Metastatic Breast Cancer With Germline *BRCA2* and "BRCAness" Mutations. *J Oncol Pract* 2016;12(3):270-2.

- [102] Armenia J, Lai Z, Tutt A i wsp. Genomic prevalence analysis in TNBC patients in the Phase 2 VIOLETTE study. *Cancer research*, 2020, 80(16 SUPPL)
- [103] NIHR HSRIC. Olaparib (Lynparza) for metastatic breast cancer with germline BRCA mutation – second line. Birmingham: NIHR Horizon Scanning Research&Intelligence Centre. Horizon Scanning Review. 2016.
- [104] Wheelden M, Cream L, Sivik J, Robson M. A novel adverse event associated with olaparib therapy in a patient with metastatic breast cancer. *Case Reports in Oncological Medicine* 2018, Article Number 9529821 .
- [105] Tutt A, Robson M, Garber JE, et al (King's College London School of Medicine, UK; Memorial Sloan-Kettering Cancer Ctr, NY; Dana-Farber Cancer Inst, Boston, MA; et al) *Lancet* 376:235-244, 2010
- [106] Schettini F, Giudici F, Bernocchi O i wsp. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in solid tumours: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2021;149:134-152.
- [107] Pop L, Suci I, Ionescu O i wsp. The role of novel poly (ADP-ribose) inhibitors in the treatment of locally advanced and metastatic Her-2/neu negative breast cancer with inherited germline BRCA1/2 mutations. A review of the literature. *J Med Life*. 2021;14(1):17-20.
- [108] Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M i wsp. PARP inhibitors (PARPI) for the treatment of BRCA-mutated HER2-negative (HER2-) metastatic breast cancer (MBC) patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15 Supplement 1.
- [109] Aguirre, Elena i wsp. Abstract CT165: A two-stage Simon Design phase II study for NON-BRCA metastatic BREast cancer (MBC) patients with homologous recombination deficiency treated with OLaparib single agent.(NOBROLA study). *Cancer Research* 78.13\_Supplement (2018): CT165-CT165.
- [110] Hyman D, Hendifar A, Cheol Chung H, Maio M i wsp. Shapira,171TIP - Phase II study of olaparib in previously treated advanced solid tumours with homologous recombination repair mutation (HRRm) or homologous recombination repair deficiency (HRD): LYNK-002, *Annals of Oncology*, Volume 30, Supplement 5, 2019, Pages v53-v54. doi.org: 10.1093/annonc/mdz239.078.
- [111] De La Haba J, Guerrero-Zotano A, Perez-Fidalgo JA, Gonzalez Santiago S, Muñoz M, Andres R i in. Badanie kliniczne II fazy mające na celu analizę odpowiedzi na olaparyb u pacjentów z metylacją promotora BRCA1 i/lub BRCA2 z zaawansowanym rakiem piersi (GEICAM/2015-06 COMETA-Breast study) *J Clin Oncol*. 2018; 36 (Suplement 15):TPS1114
- [112] Abraham J, Vallier AL, Qian J, Machin A, Grybowicz L, Thomas S, et al. PARTNER: randomised, phase II/III trial to evaluate the safety and efficacy of the addition of olaparib to platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple negative and/or germline BRCA mutated breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2018;36(Suppl 15):TPS605
- [113] Alba KP, McMurtry E, Vallier AL, Grybowicz L, Copson E, Armstrong A, et al. Preliminary safety data from stage 1 and 2 of the phase II/III PARTNER trial: addition of olaparib to platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple negative and/or germline BRCA mutated breast cancer patients. *Cancer Res*. 2019;80(Suppl 4):P3-10-05.
- [114] Vaid AK, Deshmukh C, Rohatgi N, Ghosh J. Management of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: Role of poly adenosine diphosphate (ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Indian J Cancer*. 2022 Mar;59(Supplement):S130-S141. doi: 10.4103/ijc.IJC\_30\_21. PMID: 35343197.
- [115] Luo L, Keyomarsi K. PARP inhibitors as single agents and in combination therapy: the most promising treatment strategies in clinical trials for BRCA-mutant ovarian and triple-negative breast cancers. *Expert Opin Investig Drugs*. 2022 Jun;31(6):607-631. doi: 10.1080/13543784.2022.2067527. Epub 2022 May 3. PMID: 35435784.
- [116] Eikesdal HP, Yndestad S, Elzawahry Ai wsp. Olaparib monotherapy as primary treatment in unselected triple negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Feb;32(2):240-249. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.009. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33242536.
- [117] Schouten PC, Dackus GM, Marchetti S, van Tinteren H, Sonke GS, Schellens JH, Linn SC. A phase I followed by a randomized phase II trial of two cycles carboplatin-olaparib followed by olaparib monotherapy versus capecitabine in BRCA1- or BRCA2-mutated HER2-negative advanced breast cancer as first line treatment (REVIVAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016 Jun 21;17(1):293. doi: 10.1186/s13063-016-1423-0. PMID: 27323902; PMCID: PMC4915081.



- [118] Walsh EM, Mangini N, Fetting J i wsp. Olaparib Use in Patients With Metastatic Breast Cancer Harboring Somatic BRCA1/2 Mutations or Mutations in Non-BRCA1/2, DNA Damage Repair Genes. *Clin Breast Cancer*. 2022 Jun;22(4):319-325. doi: 10.1016/j.clbc.2021.12.007. Epub 2021 Dec 30. PMID: 35074264.
- [119] Nakagawa T, Oda G, Okamoto K, Ishikawa T, Wakana K, Oshima N. [A Case of Recurrent Breast Cancer with Improving Activities of Daily Living by Olaparib Treatment]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2021 Dec;48(13):1556-1558. Japanese. PMID: 35046254.
- [120] Yoneda H, Shimizu Y, Masuda R. [Case of Recurrent Breast Cancer with BRCA2 Mutation Successfully Treated with Olaparib Therapy]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2020 May;47(5):815-818. Japanese. PMID: 32408326.
- [121] Yabe S, Iwamoto N, Inokuchi T, Nara M, Saita C, Onishi M, Goto R, Yonekura R, Ishiba T, Honda Y, Miyamoto H, Aruga T. [A Case Report on the Effectiveness of Olaparib in a Patient with Recurrent Breast Cancer with Human Immunodeficiency Virus Infection]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2020 Jul;47(7):1089-1092. Japanese. PMID: 32668858.
- [122] Kumeta T, Matsunuma R, Yamaguchi K, Hayami R, Tsuneizumi M. Response of Estrogen-Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer to Olaparib in Late-Line Therapy. *Case Rep Oncol*. 2019 Oct 29;12(3):814-819. doi: 10.1159/000503858. PMID: 31762754; PMCID: PMC6873165.
- [123] Schwartzberg LS, Kiedrowski LA. Olaparib in hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer with a somatic BRCA2 mutation. *Ther Adv Med Oncol*. 2021 Apr 5;13:17588359211006962. doi: 10.1177/17588359211006962. PMID: 33868464; PMCID: PMC8024449.
- [124] Guha M, Sobol Z, Martin M, Hemkens M, Sung T, Rubitski E, Spellman R, Finkelstein M, Khan N, Hu W. Comparative Analyses of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors. *Int J Toxicol*. 2022 Dec;41(6):442-454.
- [125] Marczyk M, Mrukwa A, Yau C, Wolf D i wsp. Treatment Efficacy Score-continuous residual cancer burden-based metric to compare neoadjuvant chemotherapy efficacy between randomized trial arms in breast cancer trials. *Ann Oncol*. 2022 Aug;33(8):814-823.
- [126] Westin SN, Labrie M, Litton JK i wsp. Phase Ib Dose Expansion and Translational Analyses of Olaparib in Combination with Capivasertib in Recurrent Endometrial, Triple-Negative Breast, and Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res*. 2021 Dec 1;27(23):6354-6365.
- [127] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03590938>

#### ***Wykluczone przeglądy systematyczne z meta-analizą/bez meta-analizy***

- [128] Ruiz-Schutz VC, Gomes LM, Mariano RC, de Almeida DVP, Pimenta JM, Dal Molin GZ, Kater FR, Yamamura R, Correa Neto NF, Maluf FC, Schutz FA. Risk of fatigue and anemia in patients with advanced cancer treated with olaparib: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Sep;141:163-173.
- [129] Taylor AM, Lok D, Chan H, Tio M i wsp. PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Apr 22;4(4):CD011395.
- [130] Chen H, Lu W, Zhang Y i wsp. A Bayesian network meta-analysis of the efficacy of targeted therapies and chemotherapy for treatment of triple-negative breast cancer. *Cancer Med*. 2019;8(1):383-399.
- [131] Kan QH, Wang YL, Xu ML i wsp. Network meta-analysis of targeted drugs in combination with chemotherapy for advanced/metastatic triple-negative breast cancer treatment. *European Journal of Gynaecological Oncology* 2020 41:6 (897-906).
- [132] Desnoyers A, Nadler M, Wilson BE i wsp. Associations with response to Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) inhibitors in patients with metastatic breast cancer. *npj Breast Cancer* 2022 8:1 Article Number 43.
- [133] Liu X, Wu K, Zheng D i wsp. Efficacy and Safety of PARP Inhibitors in Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology* 2021 11 Article Number 742139.
- [134] Jiang Y, Meng XY, Deng NN i wsp. Effect and Safety of Therapeutic Regimens for Patients With Germline BRCA Mutation-Associated Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology* 2021 11 Article Number 718761
- [135] Schlam I, Tarantino P, Morganti S, Lynce F, Trapani D, Mayer EL, Garrido-Castro AC, Waks A, Tolaney SM. Emerging Targeted Therapies for Early Breast Cancer. *Drugs*. 2022 Sep;82(14):1437-1451.

- [136] Lu JY, Alvarez Soto A, Anampa JD. The landscape of systemic therapy for early stage triple-negative breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2022 Aug;23(11):1291-1303.
- [137] Ferrari P, Scatena C, Ghilli M, Bargagna I, Lorenzini G, Nicolini A. Molecular Mechanisms, Biomarkers and Emerging Therapies for Chemotherapy Resistant TNBC. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 31;23(3):1665.
- [138] Pauwels EKJ, Bourguignon MH. PARP Inhibition and Beyond in BRCA-Associated Breast Cancer in Women: A State-Of-The-Art Summary of Preclinical Research on Risk Reduction and Clinical Benefits. *Med Princ Pract*. 2022;31(4):303-312.
- [139] Sekine M, Enomoto T. Precision medicine for hereditary tumors in gynecologic malignancies. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 Aug;47(8):2597-2606.
- [140] Oh SY, Rahman S, Sparano JA. Perspectives on PARP inhibitors as pharmacotherapeutic strategies for breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Jun;22(8):981-1003.
- [141] Nagayama A, Vidula N, Bardia A. Novel Therapies for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Spotlight on Immunotherapy and Antibody-Drug Conjugates. *Oncology (Williston Park)*. 2021 May 13;35(5):249-254.

#### H. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [142] 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: <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/minimalne-wymagania-jakie-musza-speelniac-analizy-uwzglednione-we-19070663> (grudzień 2022).
- [143] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (grudzień 2022).
- [144] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0
- [145] 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> (grudzień 2022).
- [146] Shea B.J., Reeves B.C., 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.
- [147] Gajewski P., Jaeschke R., Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [148] Wong W, Raufi AG, Safyan RA, i wsp. BRCA Mutations in Pancreas Cancer: Spectrum, Current Management, Challenges and Future Prospects. *Cancer Management and Research* 2020;12 2731-2742.
- [149] Sequence HC Partners Sp. z o.o. Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja. Warszawa, październik 2014.
- [150] Instytut Ochrony Zdrowia w Polsce. Zalecenia dla polityki państwa w zakresie zaawansowanego raka piersi. Warszawa 2017.
- [151] ESMO, Seria poradników dla pacjentów w oparciu o wytyczne ESMO dotyczące praktyki klinicznej. <https://www.esmo.org/content/download/237348/3986262/1/PL-Rak-Piersi-Przewodnik-dla-Pacjent%C3%B3w.pdf>
- [152] Jassem J, Krzakowski M. Rak Piersi. *Oncol Clin Pract* 2020; 6:5.
- [153] Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Potrójnie receptorowo ujemny rak piersi. *N Engl J Med* 2010; 363: 1938-1948.
- [154] <https://www.mp.pl/ginekologia/ginekologia-onkologiczna/155053,pacjenci-z-grupy-duzego-dziedzicznego-ryzyka-zachorowania-na-raka-piersi-i-raka-jajnika-w-tym-nowotwory-brca-zalezne-badania-opieka-i-profilaktyka> (grudzień 2022).
- [155] Nowacka-Zawisza M, Krajewska WM. Potrójnie negatywny rak piersi: molekularna charakterystyka i potencjalne strategie terapeutyczne. *Postepy Hig Med Dosw (online)* 2013; 67: 1090-1097
- [156] Ryś J, Kruczak A. Potrójnie ujemny rak sutka (*triple-negative breast cancer*) – jednorodna czy heterogenna grupa nowotworów? *Pol J Pathol* 2014; 65 (4) (suplement 2): S53-S61.
- [157] GLOBOCAN. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, breast, females, all ages. (grudzień 2022)
- [158] Ośmiałowska E, Świętoniowska N, Homętowska H. Jakość życia pacjentek z rozpoznaniem nowotworu piersi. *Palliat Med Pract* 2018; 12, 3: 143–150.

- [159] Caulfield SE, Davis CC, Byers KF. Olaparib: A Novel Therapy for Metastatic Breast Cancer in Patients With a *BRCA1/2* Mutation. *Adv Pract Oncol* 2019;10(2):167–174.
- [160] Cardoso F, Senkus E, Costa A, i wsp. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology* 2018; 29: 1634–1657.
- [161] Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S. et al. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019; 30(8): 1194-1220.
- [162] Gennari A., Andre A., Barrios C.H., Paluch-Shimon S., Harbeck N. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 2021; 32(12): 1475-1495.
- [163] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 3.2022.
- [164] American Society of Clinical Oncology; <https://www.asco.org/> (grudzień 2022).
- [165] Gadi VK, Davidson NE. Practical Approach to Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Oncology Practice* 2017; 13(5): 293-300.
- [166] National Cancer Institute; [https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-treatment-pdq#\\_662](https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-treatment-pdq#_662) (grudzień 2022).
- [167] Canadian Cancer Society; <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/breast/treatment> (grudzień 2022).
- [168] NICE. Olaparib for treating *BRCA 1* or *2* mutated metastatic breast cancer after prior chemotherapy [ID1382]. In development [GID-TA10342].
- [169] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z października 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 roku. (grudzień 2022)
- [170] Tung N. M., Boughey J. C., Pierce L. J., Robson M. E. et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2020, 38:18, 2080-2106.
- [171] Moy B., Rumble R. B., Come S. E., Davidson N. E. et al. Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:35, 3938-3958.
- [172] AWA dla talazoparybu.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/144/AWA/144\\_AWA\\_OT.4231.47.2021\\_Talzenna\\_21.12.23\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/144/AWA/144_AWA_OT.4231.47.2021_Talzenna_21.12.23_BIP_REOPTR.pdf)
- [173] Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 2007;25:2127–32.
- [174] Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/rak-piersi-kobiet/> (czerwiec 2022).
- [175] Bojakowska B, Kalinowski P, Kowalska ME. Epidemiologia i profilaktyka raka piersi. *Journal of Education, Health and Sport* 2016;6(8):701-710.
- [176] AstraZeneca Data on File. Clinical Overview: Lynparza™1 for the Adjuvant Treatment of Patients with *BRCA1/2* Mutations in HER2 Negative High Risk Early Breast Cancer. 2021;
- [177] Analiza Problemu Decyzyjnego dla olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) w raku piersi opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.
- [178] Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A i wsp. EURO-CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 5:v128-49.
- [179] Cortazar P, Zhang L, Untch M i wsp. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
- [180] Tutt, A., P. Ellis, and L. Kilburn. "TNT: A randomized phase III trial of carboplatin compared with docetaxel for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple-negative or *BRCA1/2* breast cancer. December 2014." San Antonio, TX Abstract S3-01 (2014).
- [181] Han, H. S., et al. "Abstract S2-05: efficacy and tolerability of veliparib (V; ABT-888) in combination with carboplatin (C) and paclitaxel (P) vs placebo (Plc)+ C/P in patients (pts) with *BRCA1* or *BRCA2* mutations and metastatic breast cancer: a randomized, phase 2 study." *Cancer research* 77.4\_Supplement (2017): S2-05.

- [182] Li Y, Yang D, Chen P i wsp. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy regimens for triple-negative breast cancer: a network meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(16):6286-6311.
- [183] Lee KH, Sohn J, Goodwin A, Usari T, Lanzalone S, Im SA, Kim SB. Talazoparib Versus Chemotherapy in Patients with HER2-negative Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA1/2* Mutation Enrolled in Asian Countries: Exploratory Subgroup Analysis of the Phase III EMBRACA Trial. *Cancer Res Treat*. 2021 Oct;53(4):1084-1095.
- [184] Turner NC, Balmaña J, Poncet C, Goulioti T i wsp. BRAVO Steering Committee and the BRAVO investigators. Niraparib for Advanced Breast Cancer with Germline *BRCA1* and *BRCA2* Mutations: the EORTC 1307-BCG/BIG5-13/TESARO PR-30-50-10-C BRAVO Study. *Clin Cancer Res*. 2021 Oct 15;27(20):5482-5491.
- [185] Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, Senn HJ, Winer EP, Gnant M; Panelists of the St Gallen Consensus Conference. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021 Oct;32(10):1216-1235.
- [186] Nolte, S., Liegl, G. i Petersen, MA *European Journal of Cancer*, 2019; 107: 153-163.
- [187] Program lekowy "Leczenie chorych na raka piersi olaparybem (ICD-10: C50)".
- [188] AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with early and advanced Breast Cancer. (Last update 02.03.2021). <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma> (grudzień 2022)
- [189] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E i wsp. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1623-1649.
- [190] Masuda N, Lee SJ, Ohtani S i wsp. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017; 376(22): 2147–2159.
- [191] Lluch A, Barrios CH, Torrecillas Li i wsp. Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11\_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol*. 2020;38(3):203-13.
- [192] Mary Cianfrocca, Lori J. Goldstein. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer, *The Oncologist*, Volume 9, Issue 6, November 2004, Pages 606–616.
- [193] Garutti M, Griguolo G, Botticelli A i wsp. Definition of High-Risk Early Hormone-Positive HER2-Negative Breast Cancer: A Consensus Review. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 9;14(8):1898.
- [194] Elston CW, Ellis IO, Parham DM. Metoda klasyfikacji raka piersi. *J. Clin. Patol*. 1993; 46 :189-190.
- [195] Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19:403–410.
- [196] Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB i wsp. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J. Clin*. 2017;67:290–303.
- [197] Mauriac L, Keshaviah A, Debled M i wsp. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Ann. Oncol*. 2007;18:859–867.
- [198] Pan H, Gray R, Braybrooke J i wsp. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N. Engl. J. Med*. 2017;377:1836–1846.
- [199] Tan PH, Ellis I, Allison K i wsp. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020;77:181–185.
- [200] Charakterystyka Produktu Leczniczego Talzenna.
- [201] Harbeck N, Rastogi P, Martin M i wsp. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: Updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 32:1571-1581, 2021.
- [202] Johnston SRD, Harbeck N, Heqq R i wsp. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38: 3987–98.
- [203] Giordano SH, Freedman RA, Somerfield MR and for the Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Expert Panel. Abemaciclib With Endocrine Therapy in the Treatment of High-Risk Early Breast Cancer: ASCO

Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:3, 307-309.

- [204] Zetterlund L, Celebioglu F, Hatschek T i wsp. Long-term prognosis in breast cancer is associated with residual disease after neoadjuvant systemic therapy but not with initial nodal status. *British Journal of Surgery*. 2021;108(5):583-589.
- [205] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE i wsp. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1997; 50(6): 683–691.
- [206] Wells GA, Sultan SA, Chen L i wsp. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [207] Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003; 326(7387): 472.
- [208] Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y, Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007; 45(10 Supl 2):166-172.
- [209] Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009; 63(6):841-854.
- [210] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004; 23(20): 3105-3124.
- [211] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0020-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

### 13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

#### Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań pierwotnych do analizy klinicznej. ....	26
Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia badań wtórnych do analizy klinicznej.....	27
Tabela 3. Podsumowanie wyboru komparatora dla olaparybu we wczesnym raku piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami <i>BRCA1/2</i> . .....	47
Tabela 4. Podsumowanie wyboru komparatora dla olaparybu miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym raku piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami <i>BRCA1/2</i> . ....	50
Tabela 5. 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 dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje <i>BRCA1/2</i> . ....	55
Tabela 6. Opis metodyki badania OlympiA [1]-[9].....	58
Tabela 7. Porównanie terapii olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową, dla czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS) po 36. i 48. miesiącach leczenia [5]*. ....	63
Tabela 8. Rodzaj pierwszego zdarzenia inwazyjnego w grupie pacjentów leczonych olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową (DCO2: 12.07.21 r.) [5]. ....	64
Tabela 9. Analiza podgrup odnośnie czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS) w grupie pacjentów leczonych olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową (DCO2: 12.07.21 r.) [2], [5]*. ....	66
Tabela 10. Porównanie terapii olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową dla czasu przeżycia bez choroby odległej (DDFS) po 36 i 48 miesiącach leczenia [5]*. ....	68
Tabela 11. Analiza podgrup przeżycia bez choroby odległej (DDFS) w grupie pacjentów leczonych olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową (DCO2: 12.07.21 r.) [2]*. ....	69
Tabela 12. Całkowita liczba zgonów w grupie pacjentów leczonych olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową (DCO2: 12.07.21 r.) [5]. ....	71
Tabela 13. Analiza podgrup przeżycia całkowitego (OS) w grupie dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową (DCO2: 12.07.21 r.) [2]*. ....	72
Tabela 14. Analiza zmiany jakości życia pod względem zmęczenia w skali FACIT w grupie dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową [6], [8]*. ....	74
Tabela 15. Analiza zmiany jakości życia w grupie dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową (DCO1: 27.03.2021 r.) [8]*. ....	76
Tabela 16. Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia (występujące z częstością $\geq 10,0\%$ ) w grupie pacjentów leczonych olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka [7]. ....	78

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane $\geq 3$ stopnia nasilenia w grupie pacjentów leczonych olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka. ....	79
Tabela 18. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do przerwania leczenia olaparybem lub placebo w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi, wysokiego ryzyka (DCO1: 27.03.20 r.) [1]. ....	81
Tabela 19. Transfuzje krwi w grupie pacjentów leczonych olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, podczas drugiej analizy pośredniej [7]. ....	82
Tabela 20. Ogólny profil bezpieczeństwa w grupie pacjentów leczonych olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka [1], [5], [7]. ....	83
Tabela 21. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa z abstraktów konferencyjnych dotyczących badania o akronimie OlympiA [2]-[6]. ....	84
Tabela 22. Opis metodyki badania OlympiAD [10]-[27]. ....	88
Tabela 23. Analiza w podgrupach przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (DCO1: 09.12.2016 r.) [10]*. ....	92
Tabela 24. Porównanie terapii olaparybem względem chemioterapii standardowej, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej – czas do wystąpienia drugiej progresji choroby (PFS2) (DCO1: 09.12.2016 r.) [10]*. ....	94
Tabela 25. Porównanie terapii olaparybem względem chemioterapii standardowej, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej – przeżycie całkowite (OS) (DCO2: 25.09.2017 r.) [12]. ....	100
Tabela 26. Podsumowanie składowych odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej olaparybem w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią standardową u dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (DCO1: 09.12.2016 r.) [10], [14]*. ....	101
Tabela 27. Podsumowanie składowych odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej olaparybem w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią standardową u dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (DCO2: 25.09.2017 r.) [12]. ....	102
Tabela 28. Podsumowanie zmiany jakości życia związanej ze zdrowiem w grupie leczonej olaparybem w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią standardową u dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (DCO1: 09.12.2016 r.) [10]. ....	104
Tabela 29. Średnia zmiana w czasie jakości życia związanej ze zdrowiem w grupie leczonej olaparybem w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią standardową u dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (DCO1: 09.12.2016 r.) [10]. ....	106
Tabela 30. Częstość zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia występujących w grupie leczonej olaparybem w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią standardową u dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (DCO2: 25.09.2017 r.) [12]. ....	111
Tabela 31. Częstość zdarzeń niepożądanych $\geq 3$ stopnia nasilenia występujących w grupie leczonej olaparybem w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią standardową u dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny	

miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozlanej (DCO2: 25.09.2017 r.) [12].	113
Tabela 32. Częstość zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia występujących w grupie leczonej olaparybem w porównaniu do grupy leczonej chemioterapią standardową u dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozlanej (DCO1: 09.12.2016 r.) [10].	115
Tabela 33. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa z abstraktów konferencyjnych dotyczących badania o akronimie OlympiAD [14]-[25].	116
Tabela 34. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa olaparybu względem talazoparybu, w populacji pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje <i>BRCA1/2</i> .	121
Tabela 35. Porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi zrekrutowanych do badań OlympiAD [10]-[27] i EMBRACA [48]-[62].	124
Tabela 36. Skuteczność kliniczna olaparybu w porównaniu pośrednim z talazoparybem (poprzez standardową chemioterapię) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – czas przeżycia wolny od progresji choroby [10], [48].	126
Tabela 37. Skuteczność kliniczna olaparybu w porównaniu pośrednim z talazoparybem (poprzez standardową chemioterapię) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – przeżycie całkowite; pierwszy punkt odcięcia zbierania danych w badaniu OlympiAD (DCO1) [10], [51].	127
Tabela 38. Skuteczność kliniczna olaparybu w porównaniu pośrednim z talazoparybem (poprzez standardową chemioterapię) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – przeżycie całkowite; drugi punkt odcięcia zbierania danych w badaniu OlympiAD (DCO2; finalna analiza) [12], [51].	128
Tabela 39. Skuteczność kliniczna olaparybu w porównaniu pośrednim z talazoparybem (poprzez standardową chemioterapię) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie [12], [48].	128
Tabela 40. Skuteczność kliniczna olaparybu w porównaniu pośrednim z talazoparybem (poprzez standardową chemioterapię) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – jakość życia [10], [51].	129
Tabela 41. Bezpieczeństwo stosowania olaparybu w porównaniu pośrednim z talazoparybem (poprzez chemioterapię standardową) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia lub zmniejszenia dawki [12], [48], [50], [51].	131
Tabela 42. Bezpieczeństwo stosowania olaparybu w porównaniu pośrednim z talazoparybem (poprzez chemioterapię standardową) w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – zdarzenia niepożądane $\geq 3$ stopnia nasilenia [12], [48], [50], [51].	134
Tabela 43. Opisy przypadków dotyczących leczenia pacjentów z rakiem piersi.	139
Tabela 44. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu raka piersi.	190
Tabela 45. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu raka piersi (data wyszukiwania: 14.11.2022 r.).	191
Tabela 46. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w innych bazach danych (data wyszukiwania: 14.11.2022 r.).	193
Tabela 47. Przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych dla olaparybu z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.	198
Tabela 48. Przyczyny wykluczenia badań pierwotnych dla olaparybu z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.	198



Tabela 49. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących zastosowania olaparybu w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem piersi HER2-ujemnym, z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> .....	200
Tabela 50. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie OlympiA [1]-[9], na podstawie danych z referencji [1].....	217
Tabela 51. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie OlympiAD [10]-[27], na podstawie danych z referencji [10] <sup>1</sup> .....	220
Tabela 52. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie EMBRACA [48]-[62], na podstawie danych z referencji [48]*.....	221
Tabela 53. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie LUCY [28]-[34], na podstawie danych z referencji [28].....	222
Tabela 54. Charakterystyka populacji pacjentów włączonej do badania Meisner i wsp. 2018 [39].....	223
Tabela 55. Analiza wyników i wniosków badań o niższej wiarygodności dedykowanych zastosowaniu olaparybu w leczeniu populacji pacjentów z rakiem piersi.....	224
Tabela 56. Działania niepożądane, które raportowano u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza® (olaparyb) w trakcie badań klinicznych [63].....	229
Tabela 57. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem olaparybu, zgłoszone bezpośrednio do bazy <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> do dnia 15 listopada 2022 [66].....	240
Tabela 58. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie olaparybu w populacji pacjentów z rakiem piersi.....	242
Tabela 59. Charakterystyka badań klinicznych będących w toku, dotyczących zastosowania olaparybu w populacji pacjentów z rakiem piersi z mutacjami <i>BRCA1/2</i> .....	246
Tabela 60. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie OlympiA [1]-[9].....	283
Tabela 61. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie OlympiAD [10]-[27].....	283
Tabela 62. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie EMBRACE [48]-[62].....	284
Tabela 63. Ocena badania jednoramiennego zgodnie z kryteriami NICE.....	285
Tabela 64. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.....	286
Tabela 65. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.....	288
Tabela 66. Klasyfikacja doniesień naukowych*.....	290
Tabela 67. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.....	290
Tabela 68. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.....	291
Tabela 69. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.....	292
Tabela 70. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2*.....	292
Tabela 71. Formularz ekstrakcji danych z badań.....	295

## 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 dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje <i>BRCA1/2</i> .....	195
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 dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje <i>BRCA1/2</i> .....	196
Schemat 3. Diagram selekcji badań RCT (zgodny z PRISMA) dla talazoparybu, użytecznych pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego z olaparybem, w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje <i>BRCA1/2</i> .....	197

## Spis wykresów

Wykres 1. Porównanie terapii olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową – krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od choroby inwazyjnej (IDFS) (DCO2: 12.07.21 r.) [5].	62
Wykres 2. Porównanie terapii olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową – krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez choroby odległej (DDFS) (DCO2: 12.07.21 r.) [5].	67
Wykres 3. Porównanie terapii olaparybem względem placebo, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową – krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) (DCO2: 12.07.21 r.) [5], [7].	70
Wykres 4. Średni wynik parametru GHQ z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w czasie, w analizowanych grupach. Panel A – pacjenci, którzy ukończyli terapię neoadjuwantową. Panel B - pacjenci, którzy ukończyli terapię adjuwantową (DCO1: 27.03.20 r.) [1].	75
Wykres 5. Porównanie terapii olaparybem względem chemioterapii standardowej, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej – krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) (DCO1: 09.12.2016 r.) [10].	90
Wykres 6. Porównanie terapii olaparybem względem chemioterapii standardowej, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej – krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia drugiej progresji choroby (PFS2) (DCO1: 09.12.2016 r.) [10].	93
Wykres 7. Porównanie terapii olaparybem względem chemioterapii standardowej, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej – krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) (DCO1: 09.12.2016 r.) [10].	96
Wykres 8. Porównanie terapii olaparybem względem chemioterapii standardowej, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej – krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS) (DCO2: 25.09.2017 r.) [12].	97
Wykres 9. Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia w grupie olaparybu i chemioterapii standardowej dla analiz podgrup stratyfikowanych według wcześniejszej chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej; linia niebieska – olaparyb, linia zielona – chemioterapia standardowa (DCO2: 25.09.2017 r.) [12].	98
Wykres 10. Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia w grupie olaparybu i chemioterapii standardowej dla analiz podgrup stratyfikowanych według statusu receptora hormonalnego w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (DCO2: 25.09.2017 r.); linia niebieska – olaparyb, linia zielona – chemioterapia standardowa [12].	98
Wykres 11. Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia w grupie olaparybu i chemioterapii standardowej dla analiz podgrup stratyfikowanych według wcześniejszego leczenia platyną, w populacji dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej - (DCO2: 25.09.2017 r.); linia niebieska – olaparyb, linia zielona – chemioterapia standardowa [11].	99
Wykres 12. Skorygowana średnia (SD) zmiana od wartości początkowej w globalnym wyniku oceny stanu zdrowia/jakości życia EORTC-QLQ-C30 w różnych punktach czasowych podczas leczenia olaparybem, w porównaniu do chemioterapii standardowej u	

dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozlanej (DCO1: 09.12.2016 r.); kolor fioletowy – olaparyb, kolor szary – chemioterapia standardowa [11].....	105
Wykres 13. Czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia/jakości życia EORTC-QLQ-C30 w różnych punktach czasowych podczas leczenia olaparybem, w porównaniu do chemioterapii standardowej u dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozlanej (DCO1: 09.12.2016 r.) [10].– wykres Kaplana-Meiera (DCO1: 09.12.2016 r.) [11].....	106
Wykres 14. Wskaźniki najlepszej ogólnej odpowiedzi (poprawa, brak zmian i pogorszenie) dla ogólnego stanu zdrowia/jakości życia EORTC QLQ-C30 podczas leczenia olaparybem, w porównaniu do terapii standardowej u dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali chemioterapię w ramach leczenia neoadjuwantowego lub z powodu choroby rozlanej (DCO1: 09.12.2016 r.); kolor fioletowy – olaparyb, kolor szary – chemioterapia standardowa [11].....	107
Wykres 15. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – przeżycie wolne od progresji choroby.....	269
Wykres 16. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – przeżycie całkowite w pierwszym punkcie odcięcia danych w badaniu OlympiAD.....	270
Wykres 17. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – przeżycie całkowite w drugim punkcie odcięcia danych w badaniu OlympiAD.....	270
Wykres 18. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie.....	271
Wykres 19. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – jakość życia.....	271
Wykres 20. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane.....	272
Wykres 21. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – anemia dowolnego stopnia nasilenia.....	273
Wykres 22. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – neutropenia dowolnego stopnia nasilenia.....	273
Wykres 23. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – obniżenie liczby krwinek białych dowolnego stopnia nasilenia.....	274
Wykres 24. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – wymioty dowolnego stopnia nasilenia.....	274
Wykres 25. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – nudności dowolnego stopnia nasilenia.....	275
Wykres 26. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – biegunka dowolnego stopnia nasilenia.....	275
Wykres 27. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – zmniejszenie apetytu dowolnego stopnia nasilenia.....	276
Wykres 28. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – zmęczenie dowolnego stopnia nasilenia.....	277
Wykres 29. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – ból głowy dowolnego stopnia nasilenia.....	277
Wykres 30. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa dowolnego stopnia nasilenia.....	278
Wykres 31. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – zaparcia dowolnego stopnia nasilenia.....	278

Wykres 32. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – ból pleców dowolnego stopnia nasilenia. ....	279
Wykres 33. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – działania niepożądane $\geq 3$ stopnia ogółem. ....	279
Wykres 34. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia. ....	280
Wykres 35. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki. ....	280
Wykres 36. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – anemia $\geq 3$ stopnia nasilenia. ....	281
Wykres 37. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – neutropenia $\geq 3$ stopnia nasilenia. ....	281
Wykres 38. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – leukopenia $\geq 3$ stopnia nasilenia. ....	282
Wykres 39. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – zmęczenie $\geq 3$ stopnia nasilenia. ....	282
Wykres 40. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – ból pleców $\geq 3$ stopnia nasilenia. ....	283

### Spis rysunków

Rysunek 1. Subpopulacje pacjentów z wczesnym rakiem piersi z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , włączonymi do badania OlympiA [1]. CTH – chemioterapia oparta o antracykliny i/lub taksany lub pochodne platyny; TNBC – rak potrójnie ujemny, ER+ - ekspresja receptorów estrogenowych, PR+ - ekspresja receptorów progesteronowych. ....	60
---	----

## 14. ANEKS

### 14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) stosowanego w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem piersi HER-2 ujemnym, z obecnością germinalnych mutacji *BRCA1/2*.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [143] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań [142]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby ██████████ 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 dnia 14.11.2022 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

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

### 14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Health Technology Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER-2 ujemny:

- wczesny rak piersi, wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową;
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, u chorych którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przebiegów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych. Podczas wyszukiwania zrezygnowano z limitów związanych z punktami końcowymi oraz nie stosowano słów kluczowych odnoszących się do stopnia zaawansowania raka. Publikacje dla poszczególnych populacji wyodrębniano na etapie selekcji pełnych tekstów.

**Tabela 44. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu raka piersi.**

Słowa kluczowe	
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>	<i>breast neoplasm OR breast tumors OR breast tumor OR breast cancer OR mammary cancer OR mammary cancers OR malignant neoplasm of breast OR breast malignant neoplasm OR breast malignant neoplasms OR malignant tumor of breast OR breast malignant tumor OR cancer of breast OR cancer of the breast OR carcinoma human mammary OR human mammary carcinomas OR human mammary carcinoma OR human mammary neoplasm OR human mammary neoplasms OR breast carcinoma OR breast carcinomas</i>
<b>AND</b>	
<b>Interwencja wnioskowana: – olaparyb w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®)</b>	<i>olaparib OR Lynparza OR AZD 2281 OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD221 OR ku 0059436 OR ku 59436 OR ku0059436 OR ku59436</i>
<b>AND</b>	
<b>Interwencje opcjonalne (komparatory) – brak aktywnego leczenia (stosowanie placebo lub obserwacja) we wskazaniu I (rak wczesny)</b>	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do komparatorów</i>
<b>Interwencje opcjonalne (komparatory) we wskazaniu II – talazoparyb</b>	<i>talazoparib OR Talzenna OR BMN 673 OR BMN-673 OR BMN673 OR LT 673 OR LT-673 OR LT673</i>
<b>AND</b>	

Słowa kluczowe	
<b>Punkty końcowe</b>	<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>
<b>AND</b>	
<b>Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]</b>	<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>
<b>Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne – szerokie wyszukiwanie]</b>	<i>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: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").</i>
<b>Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne – badania randomizowane do porównania pośredniego]</b>	<i>Baza PubMed = Humans; Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, Controlled trials, Randomized controlled trials; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched.</i>
<b>AND</b>	
<b>Język</b>	<i>English, Polish</i>

**Tabela 45. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w leczeniu raka piersi (data wyszukiwania: 14.11.2022 r.).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
<b>Interwencja wnioskowana (olaparyb)</b>				
<b>#1</b>	Olaparib <sup>1,3</sup> 'olaparib'/exp OR olaparib <sup>2</sup>	2 449	8 826	799
<b>#2</b>	Lynparza <sup>1,2,3</sup>	2 450	8 492	58
<b>#3</b>	'AZD 2281' OR 'AZD2281' OR 'AZD-2281' OR 'AZD221' <sup>1,3</sup> (azd AND 2281) OR azd2281 OR 'azd 2281' OR azd221 <sup>2</sup>	2 465	8 495	78
<b>#4</b>	'ku 0059436' OR 'ku 59436' OR 'ku0059436' OR 'ku59436' <sup>1,3</sup> (ku AND 0059436) OR (ku AND 59436) OR ku0059436 OR ku59436 <sup>2</sup>	12	8 479	20
<b>#5</b>	<b>#1 OR #2 OR #3 OR #4</b>	<b>2 467</b>	<b>8 853</b>	<b>802</b>
<b>Problem zdrowotny (populacja)</b>				
<b>#6</b>	breast neoplasm OR breast tumors OR breast tumor OR breast cancer OR cancer of breast OR cancer of the breast OR breast carcinoma OR breast carcinomas <sup>1,3</sup>  (breast AND neoplasm) OR (breast AND tumors) OR (breast AND tumor) OR (breast AND cancer) OR (cancer AND of AND breast) OR (cancer AND of AND the AND breast) OR (breast AND carcinoma) OR (breast AND carcinomas) <sup>2</sup>	486 014	786 114	44 526
<b>#7</b>	mammary cancer OR mammary cancers OR malignant neoplasm of breast OR breast malignant neoplasm OR breast malignant neoplasms OR malignant tumor of breast OR breast malignant tumor <sup>1,3</sup>  (mammary AND cancer) OR (mammary AND cancers) OR (malignant AND neoplasm AND of AND breast) OR (breast AND malignant AND neoplasm) OR (breast AND malignant AND neoplasms) OR (malignant AND tumor AND of AND breast) OR (breast AND malignant AND tumor) <sup>2</sup>	409 386	141 820	3 399

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
#8	carcinoma human mammary OR human mammary carcinomas OR human mammary carcinoma OR human mammary neoplasm OR human mammary neoplasms <sup>1,3</sup>  (carcinoma AND human AND mammary) OR (human AND mammary AND carcinomas) OR (human AND mammary AND carcinoma) OR (human AND mammary AND neoplasm) OR (human AND mammary AND neoplasms) <sup>2</sup>	393 417	38 062	376
#9	<b>#6 OR #7 OR #8</b>	<b>499 653</b>	<b>794 947</b>	<b>44 592</b>
<b>Interwencja wnioskowana (olaparyb) + populacja</b>				
#10	<b>#5 AND #9</b>	<b>760</b>	<b>3 237</b>	<b>173</b>
<b>Interwencja wnioskowana (olaparyb) + populacja – opracowania wtórne</b>				
#11	<b>#10*</b>	148	32	3
#12	<b>#11^</b>	136	32	-
<b>Interwencja wnioskowana (olaparyb) + populacja – badania pierwotne – szerokie wyszukiwanie</b>				
#13	<b>#10**</b>	103	1 341	169
#14	<b>#13^</b>	97	1 310	-
<b>Przeszukanie dla talazoparybu - komparatora w raku miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym – badania pierwotne do porównania pośredniego</b>				
#15	<i>talazoparib</i> <sup>1,2,3</sup>	371	1 807	112
#16	<i>Talzenna</i> <sup>1,2,3</sup>	372	1 767	0
#17	'BMN 673' OR 'BMN-673' OR BMN673 OR 'LT 673' OR 'LT-673' OR LT673 <sup>1,3</sup>  (BMN AND 673) OR 'BMN-673' OR BMN673 OR (LT AND 673) OR 'LT-673' OR LT673 <sup>2</sup>	491	1 918	21
#18	<b>#15 OR #16 OR #17</b>	492	1 960	123
#19	<i>BRCA OR BRCA1 OR BRCA2 OR 'BRCA1/2'</i> <sup>1,2,3</sup>	26 408	48 937	1 761
#20	<b>#9 AND #18 AND #19</b>	130	596	73
#21	<b>#20***</b>	12	45	71
#22	<b>#20^</b>	12	45	-

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

\*\*zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans; 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;

\*\*\*zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans; Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, Colntrolled trials, Randomized controlled trials; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched;

^publikacje w językach: English, Polish.

**Podsumowanie:** W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) olaparybu stosowanego w postaci tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z wnioskowanych populacji. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dedykowanych porównaniu efektów działania olaparybu z talazoparybem w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, w związku z czym przeprowadzono dodatkowe przeszukanie medycznych baz danych w celu identyfikacji badań dla talazoparybu, użytecznych pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator (tj. chemioterapię wybieraną przez lekarza).



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

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu raka piersi. 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 46. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w innych bazach danych (data wyszukiwania: 14.11.2022 r.).**

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<b>Opracowania (badania) wtórne</b>			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>olaparib</i>	3
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>olaparib</i>	6
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>olaparib AND breast cancer</i>	129
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>olaparib AND breast cancer</i>	15
Health Canada (HC)	#1	<i>olaparib AND breast cancer</i>	18
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>	64
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>olaparib</i>	26
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
<b>Badania pierwotne</b>			
Trip Database	#1	<i>olaparib AND breast cancer</i>	412
U.S. National of Health; <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	#1	<i>olaparib AND breast cancer</i>	84
EU Clinical Trials Register; <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	#1	<i>olaparib AND breast cancer</i>	33
American Society of Clinical Oncology (ASCO); <a href="https://www.asco.org/">https://www.asco.org/</a>	#1	<i>olaparib AND breast cancer</i>	242 w streszczeniach i

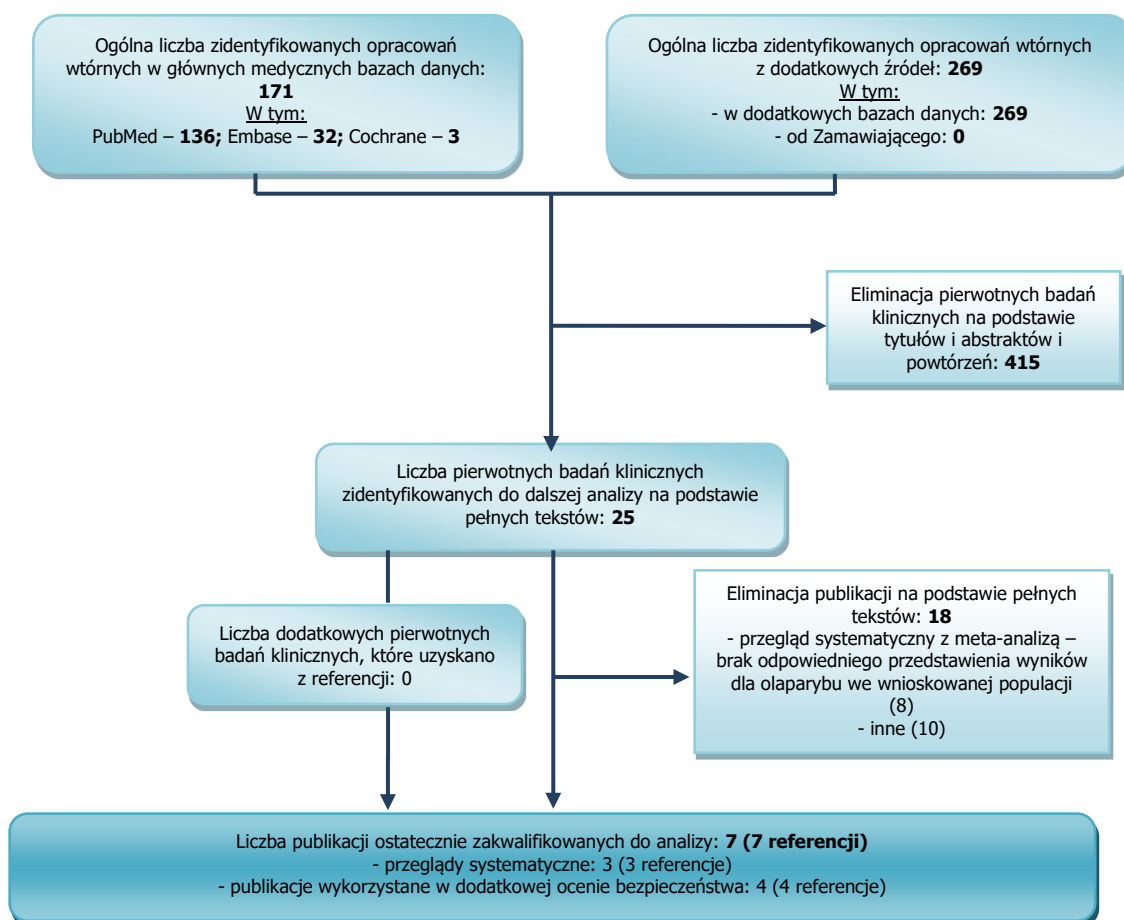
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
			prezentacjach
European Society for Medical Oncology (ESMO); <a href="http://www.esmo.org/">http://www.esmo.org/</a>	#1	<i>olaparib AND breast cancer</i>	79

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

### 14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie ponad tysiąc publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej olaparybu stosowanego w leczeniu pacjentów z rakiem piersi z obecnością germinalnych 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).

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

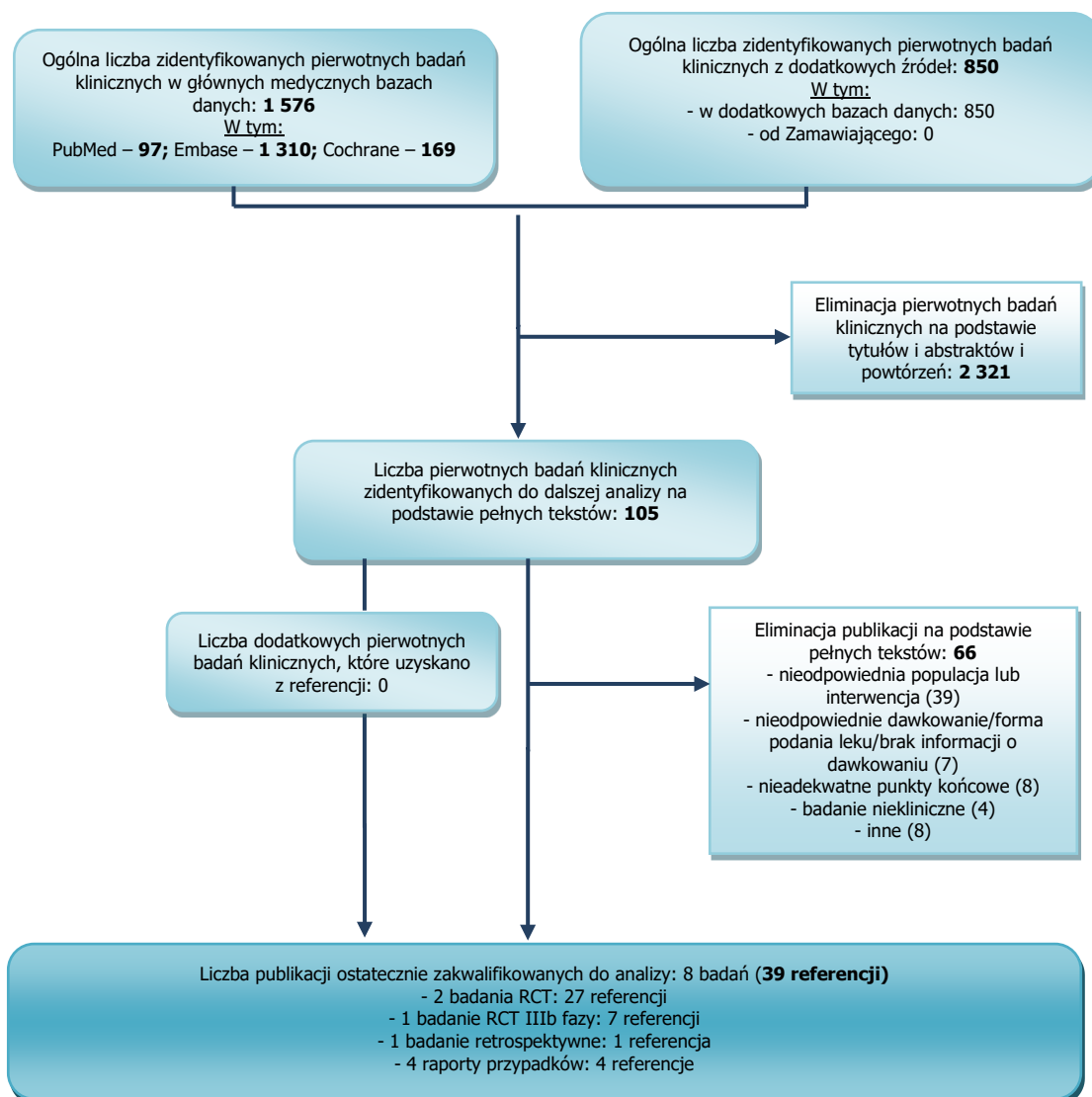


**Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*.**

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:

- 3 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Marsh i wsp. 2019 [40], McGahan i wsp. 2017 [41] i Burstein i wsp. 2021 [42];
- 4 referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza® [63] oraz streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla ogółu społeczeństwa [64], ulotkę do preparatu Lynparza® opracowaną przez amerykańską agencję FDA [65], informacje z bazy danych *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [66].

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

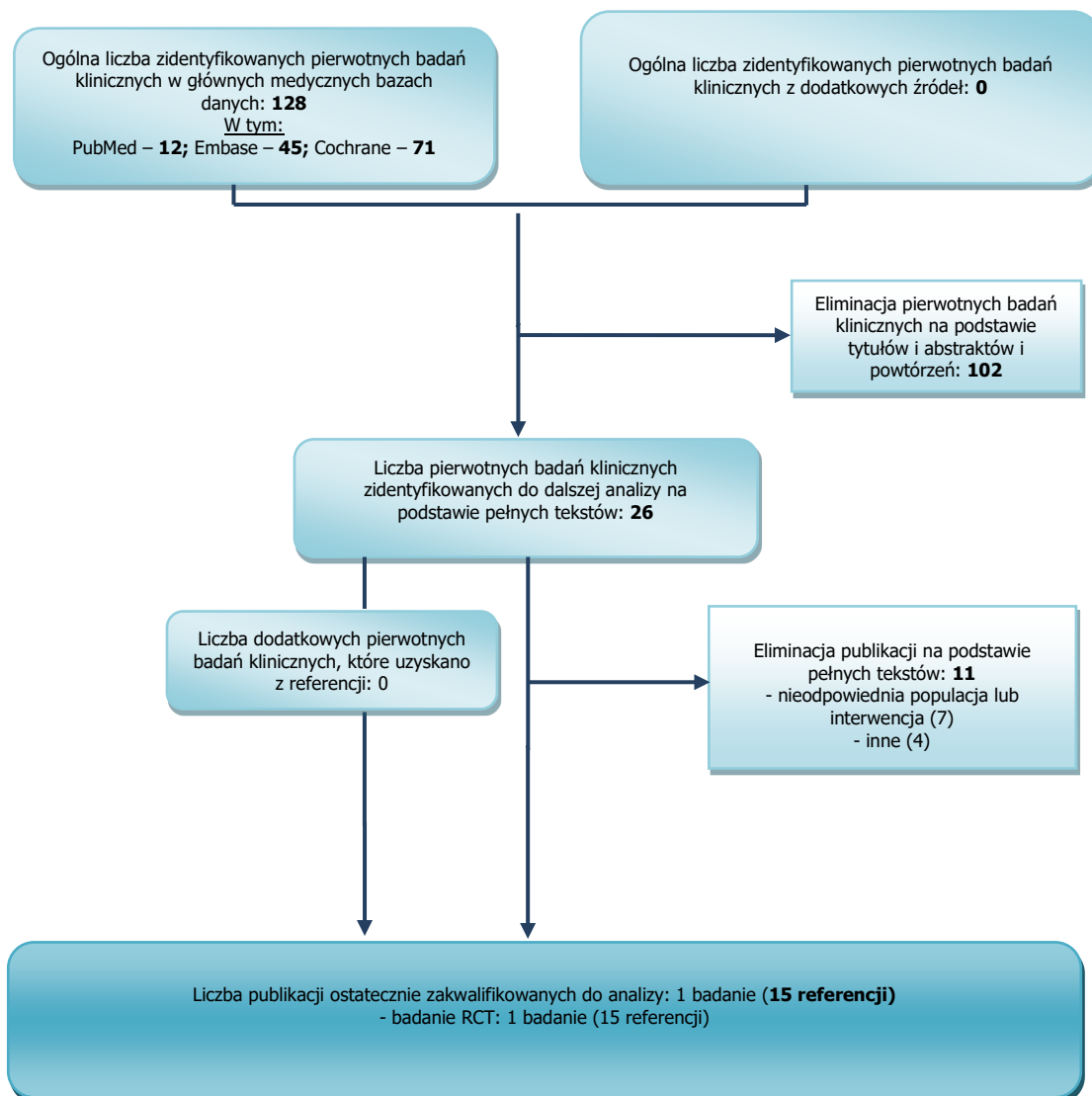


**Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *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:

- 2 badania RCT: **OlympiA** [1]-[9]i **OlympiAD** [10]-[27];
- 1 badanie RCT IIIb fazy, o akronimie LUCY [28]-[34]
- 1 badanie retrospektywne: Meisner i wsp. 2018 [39];
- 4 opisy przypadków: Wang i wsp. 2022 [35], Exman i wsp. 2019 [36], Moiseyenko i wsp. 2018 [37]; Silva i wsp. 2022 [38].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania badań pierwotnych dotyczących talazoparybu, użytecznych pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego z olaparybem, w 3 głównych bazach



**Schemat 3. Diagram selekcji badań RCT (zgodny z PRISMA) dla talazoparybu, użytecznych pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego z olaparybem, w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono badanie EMBRACE [48]-[62], którego wyniki wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego olaparybu z talazoparybem.

## 14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiarygodne, opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z rakiem piersi z obecnością mutacji *BRCA1/2*.

W tabelach poniżej przedstawiono publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów, z podziałem na opracowania wtórne i badania pierwotne dla olaparybu.

**Tabela 47. Przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych dla olaparybu z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.**

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS	Referencje
<b>Przegląd systematyczny z meta-analizą, uwzględniający badanie OlympiAD, ale wyniki meta-analiz podane zbiorczo dla np. wszystkich inhibitorów PARP albo zbiorczo dla olaparybu różnych wskazaniach</b>	Ruiz-Schutz i wsp. 2019 [128], Taylor i wsp. 2021 [129], Chen i wsp. 2019 [130], Kan i wsp. 2020 [131], Desnoyers i wsp. 2022 [132], Liu i wsp. 2021 [133], Jiang i wsp. 2021 [134], Schettini i wsp. 2021 [106]
<b>Opracowanie wtórne niebędące PS, NMA czy raportem HTA</b>	Pop i wsp. 2021 [107], Vaid i wsp. 2022 [114], Luo i wsp. 2022 [115], Schlam i wsp. 2022 [135], Lu i wsp. 2022 [136], Ferrari i wsp. 2022 [137], Pauwels i wsp. 2022 [138], Sekine i wsp. 2021 [139], Oh i wsp. 2021 [140], Nagayama i wsp. 2021 [141]

**Tabela 48. Przyczyny wykluczenia badań pierwotnych dla olaparybu z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.**

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS	Referencje
<b>Nieodpowiednia populacja</b>	Walsh i wsp. 2022 [118], Schwartzberg i wsp. 2021 [123], Nadine i wsp. 2020 [71], Zhu i wsp. 2020 [72], Armenia i wsp. 2020 [102], Aguirre i wsp. 2018 [109], Hyman i wsp. 2019 [110], De La Haba i wsp. 2018 [111]
<b>Nieodpowiedni schemat leczenia</b>	Schouten i wsp. 2016, Geenen i wsp. 2021 [68], Fasching i wsp. 2020 [69], Smith i wsp. 2021 [70], Domchek i wsp. 2020 [73], Puszta i wsp. 2021 [74], Fumet i wsp. 2020 [76], Loap i wsp. 2021 [79], Loap i wsp. 2020 [80], Avila-Arroyo i wsp. 2015 [81], Plummer i wsp. 2018 [82], Yonemori i wsp. 2019 [83], Zimmer i wsp. 2019 [84], Balmana i wsp. 2014 [85], Dean i wsp. 2012 [86], van der Noll i wsp. 2015 [88], Lee i wsp. 2014 [89], Del Conte i wsp. 2014 [92], Dent i wsp. 2013 [93], Lee i wsp. 2019 [95], Batalini i wsp. 2022 [96], Hong i wsp. 2016 [101], Armenia i wsp. 2020 [102], Abraham i wsp. 2018 [112], Alba i wsp. 2019 [113], Westin i wsp. 2021 [126]
<b>Nieodpowiednie dawkowanie/brak informacji o dawkowaniu</b>	Kumeta i wsp. 2019 [122], Kaufman i wsp. 2015 [67], Hew i wsp. 2019 [98], Rizvi i wsp. 2017 [99], Gornstein i wsp. 2018 [100]
<b>Nieodpowiednia forma podania leku</b>	Wheelden i wsp. 2018 [104], Tutt i wsp. 2010 [105]
<b>Olaparyb stosowany niezależnie od statusu <i>BRCA</i></b>	Eiksedal i wsp. 2021 [116]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS	Referencje
<b>Nieodpowiednie punkty końcowe</b>	Geenen i wsp. 2021 [68], Fasching i wsp. 2020 [69], Fong i wsp. 2009 [75], Arun i wsp. 2015 [77], Hyman i wsp. 2019 [110], Guha i wsp. 2022 [124], Marczyk i wsp. 2022 [125]
<b>Brak wyodrębnionych wyników dla interwencji wnioskowanej</b>	Poggio i wsp. 2018 [108]
<b>Badanie przeprowadzone na liniach komórkowych</b>	Chuang i wsp. 2012 [87], Pierce i wsp. 2013 [90], Shimo i wsp. 2012 [91], Gajan i wsp. 2021 [97]
<b>Dostępny tylko protokół do badania, niezawierający wyników</b>	Schouten i wsp. 2016 [117]
<b>Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji</b>	NIHR HSRIC 2016 [103], Hyman i wsp. 2019 [110], De La Haba i wsp. 2018 [111]
<b>Dostępny tylko anglojęzyczny abstrakt, reszta w nieodpowiednim języku</b>	Nakagawa i wsp. 2021 [119], Yoneda i wsp. 2020 [120], Yabe i wsp. 2020 [121], Soyama i wsp. 2021 [94]

### 14.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. [177].

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

Tabela 49. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących zastosowania olaparybu w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem piersi HER2-ujemnym, z obecnością 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
<b>Badania randomizowane</b>						
<p><b>Badanie o akronimie OlympiA (NCT02032823) [1]-[9]</b></p>	<p>Badanie III fazy, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (420 ośrodków w 23 państwach), z randomizacją (randomizacja ze stratyfikacją), podwójnym zamaskowaniem (pacjentów oraz oceniającej, niezależnej komisji centralnej), typu IIA<sup>^</sup> (<i>superiority</i>).</p> <p><u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej i abstraktów konferencyjnych.</u></p> <p><u>Czas trwania badania (randomizacji):</u> VI 2014 - V 2019.</p>	<p><b>Dorośli pacjenci z HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi z prawdopodobnymi wariantami germinalnymi <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> i czynnikami kliniczno-patologicznymi wysokiego ryzyka, którzy otrzymali leczenie miejscowe oraz chemioterapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa</b></p> <p><u>Grupa badana:</u> olaparyb, N=921.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=915.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - grupa badana: olaparyb (tabletki w</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 miesięcy.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji dla PFS:</u> - do pierwszego odcięcia danych: 2,5 roku (zakres: 1,5 – 3,5), - do drugiego odcięcia danych: 3,5 roku (zakres: 2,9 – 4,1).</p>	<p><u>Grupa badana</u> Po randomizacji 10 pacjentów nie otrzymało przypisanego schematu leczenia. 236 pacjentów nie ukończyło leczenia w ramach badania: 97 z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 z powodu zgonu, 40 przez nawrót choroby, 84 zgodnie z decyzją pacjenta, 12 z innych przyczyn. 2 pacjentów zostało utraconych z okresu obserwacji (ang. <i>lost to follow-up</i>).</p> <p><u>Grupa kontrolna</u> Po randomizacji 11 pacjentów nie otrzymało przypisanego</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej (IDFS).</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - czas przeżycia bez choroby odległej (DDFS), - przeżycie całkowite (OS), - zmiana od punktu początkowego skali zmęczenia FACIT, - zmiana jakości życia (QoL), - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- udzielenie świadomej zgody przed jakimikolwiek procedurami specyficznymi dla badania,</li> <li>- pacjenci płci żeńskiej lub męskiej muszą mieć ukończone 18 lat,</li> <li>- pacjenci, którzy przeszli wstępną operację i otrzymali chemioterapię adjuwantową,</li> <li>- pacjenci, którzy przeszli chemioterapię neoadjuwantową a następnie operację,</li> <li>- histologicznie potwierdzony pierwotny inwazyjny gruczolakorak piersi bez przerzutów, który jest jednym z dwóch fenotypów,</li> <li>- udokumentowana mutacja linii zarodkowej w <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, która jest uważana za patogenną lub prawdopodobnie patogenną (znaną lub przewidywaną jako szkodliwa/prowadząca do utraty funkcji),</li> <li>- pacjenci, którzy przeszli adekwatną operację piersi,</li> <li>- pacjenci, którzy przeszli adekwatną operację pachową,</li> <li>- pacjenci, którzy ukończyli co najmniej 6 cykli chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej zawierającej antracykliny,</li> </ul>



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><u>Sponsor:</u> AstraZeneca, granty z <i>National Institutes of Health National Cancer Institute</i>.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> niskie.</p>	<p>dawce 300 mg/dwa razy na dobę; - grupa kontrolna: placebo 2 razy na dobę.</p>		<p>leczenia. 187 pacjentów nie ukończyło leczenia w ramach badania: 41 z powodu zdarzeń niepożądanych, 80 z powodu nawrotu choroby, 42 zgodnie z decyzją pacjenta, 5 z powodu poważnych niezgodności z protokołem i 18 z innych przyczyn. 1 pacjent został utracony z okresu obserwacji (ang. <i>lost to follow-up</i>).</p>		<p>taksany lub ich kombinację. Platyna jako potencjalnie leczenie wcześniejszego raka (np. jajnika) lub jako leczenie uzupełniające lub neoadjuwantowe w przypadku raka piersi jest dozwolona. W przypadku pacjentów neoadjuwantowych cała chemioterapia powinna być podana przed zabiegiem chirurgicznym. Nie są dozwolone dalsze cykle chemioterapii po zabiegu,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci muszą mieć odpowiednią czynność narządów i szpiku kostnego zmierzoną w ciągu 28 dni przed randomizacją bez transfuzji krwi,</li> <li>- kreatynina w surowicy lub osoczu <math>\leq 1,5 \times</math> GGN,</li> <li>- stan wydolności wg ECOG: 0-1,</li> <li>- kobiety, które nie są po menopauzie lub nie przeszły histerektomii, muszą mieć udokumentowany ujemny wynik testu ciążowego w ciągu 28 dni przed randomizacją,</li> <li>- kobiety w wieku rozrodczym i ich partnerzy, którzy są aktywni seksualnie, muszą zgodzić się na stosowanie dwóch wysoce skutecznych form antykoncepcji w połączeniu. Należy to rozpocząć od podpisania świadomej zgody i kontynuować przez cały okres przyjmowania leku i przez co najmniej 1 miesiąc po ostatniej dawce badanego leku lub muszą całkowicie powstrzymać się od wszelkich form współżycia seksualnego,</li> <li>- pacjent chce i jest w stanie przestrzegać protokołu w czasie trwania</li> </ul>

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>badania, w tym poddania się leczeniu oraz zaplanowanych wizyt i badań,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Próbkę guza utrwalona w formalinie, zatopiona w parafinie (FFPE) z guza pierwotnego, obowiązkowo,</li> <li>- pacjenci powinni być randomizowani do badania najlepiej w ciągu maksymalnie 8 tygodni od zakończenia ostatniego leczenia (operacja, chemioterapia lub radioterapia), ale w żadnym wypadku nie dłużej niż 12 tygodni.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zaangażowanie w planowanie i/lub prowadzenie badania,</li> <li>- mutacje <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i> uważane za nieszkodliwe,</li> <li>- poprzednia randomizacja w niniejszym badaniu,</li> <li>- dowody na przerzutowego raka piersi,</li> <li>- ekspozycja na badany produkt w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed randomizacją,</li> <li>- wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP i/lub znana nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą badanego leku,</li> <li>- pacjenci z drugim rakiem pierwotnym, chyba że spełniają wyjątki określone w protokole,</li> <li>- EKG spoczynkowe z odstępem QTc &gt; 470 ms wykrytym w 2 lub więcej punktach czasowych w ciągu 24 godzin lub w wywiadzie rodzinnym zespołu wydłużonego odstępu QT,</li> </ul>

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"> <li>- pacjenci otrzymujący chemioterapię ogólnoustrojową w ciągu 3 tygodni przed randomizacją,</li> <li>- pacjenci otrzymujący radioterapię uzupełniającą w ciągu 2 tygodni przed randomizacją,</li> <li>- jednoczesne stosowanie znanych silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A lub jednoczesne stosowanie znanych silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A,</li> <li>- trwała toksyczność spowodowaną wcześniejszą terapią przeciwnowotworową,</li> <li>- pacjenci z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego w wywiadzie lub z nowotworami złośliwymi układu krwiotwórczego w przeszłości i jakimkolwiek niezłośliwymi chorobami układu krwiotwórczego, które predysponują pacjenta do rozwoju nowotworu złośliwego układu krwiotwórczego. Wyjątek: chłoniak,</li> <li>- poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia w ramach badania,</li> <li>- pacjenci, u których stwierdzono niewielkie ryzyko z powodu poważnego, niekontrolowanego schorzenia, nienowotworowej choroby układowej lub aktywnej, niekontrolowanej infekcji,</li> <li>- pacjenci niezdolnych do połykania leku podawanego doustnie oraz pacjentów z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, które mogą zakłócać wchłanianie badanego leku,</li> <li>- kobiety w ciąży lub karmiące piersią,</li> </ul>

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"> <li>- pacjenci z rozpoznany aktywnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C lub HIV,</li> <li>- poprzedni allogeniczny przeszczep szpiku kostnego,</li> <li>- transfuzje krwi pełnej w ciągu ostatnich 120 dni przed przystąpieniem do badania, które mogą zakłócać wyniki testów gBRCA.</li> </ul>
<p><b>Badanie o akronimie OlympiAD (NCT02000622) [10]-[27]</b></p>	<p>III fazy, otwarte, wieloośrodkowe z randomizacją (randomizacja ze stratyfikacją), typu IIA^ (superiority).</p> <p><u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych i abstraktów konferencyjnych.</u></p> <p><u>Czas trwania badania (randomizacji):</u> IV 2014 - XI 2015.</p> <p><u>Sponsor:</u> AstraZeneca, granty z <i>AbbVie i Biomarin/Medivation</i>.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> wysokie.</p>	<p><b>Dorośli pacjenci z mutacją w linii germlinalnej BRCA, przerzutowym rakiem HER2-ujemnym, którzy otrzymali nie więcej niż dwa poprzednie schematy chemioterapii w przypadku choroby przerzutowej.</b></p> <p><u>Terapia olaparybem:</u> N=205.</p> <p><u>Terapia standardowa:</u> N=97.</p> <p><u>Schemat leczenia podtrzymującego:</u> - olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg/dwa razy na dobę; - standardowa terapia jednym z trzech schematów chemioterapii:</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> Przydzielone leczenie kontynuowano aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych efektów toksycznych.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> - w grupie leczonej olaparybem 14,5 miesiąca (zakres: 2,1 - 29,5), - w grupie standardowej terapii 14,1 miesiąca (zakres: 0 - 28,2).</p>	<p><u>Grupa leczona olaparybem</u> Po randomizacji wszyscy pacjenci dostali przypisane leczenie. 169 pacjentów nie ukończyło leczenia w ramach badania: 149 miało postęp choroby, 10 z powodu zdarzeń niepożądanych, 7 z powodu wycofania się i 3 z powodu klinicznej lub objawowej progresji choroby. 36 pacjentów nadal otrzymywało leczenie w momencie odcięcia danych.</p> <p><u>Terapia standardowa</u> Po randomizacji 6 pacjentów nie</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - przeżycie całkowite (OS), - czas od randomizacji do drugiego zdarzenia progresji lub zgonu (PFS2), - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), - jakość życia związana ze zdrowiem (HR-QoL), - profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - udzielenie świadomej zgody przed jakimikolwiek procedurami specyficznymi dla badania, - pacjenci płci żeńskiej lub męskiej muszą mieć ukończone 18 lat, - histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak piersi z objawami przerzutów, - udokumentowana mutacja w genach BRCA1 lub BRCA2, która jest uważana za szkodliwą lub podejrzaną o szkodliwą (znaną lub przypuszczalnie szkodliwą/prowadzącą do utraty funkcji), - pacjenci muszą być leczeni antracykliną (np. doksorubicyną, epirubicyną) i taksanem (np. paklitaksel, docetaksel) w leczeniu uzupełniającym lub przerzutowym, - pacjenci, którzy otrzymywali platynę (cisplatynę lub karboplatynę, w monoterapii lub w skojarzeniu) z powodu zaawansowanego raka piersi, kwalifikują się do udziału w badaniu pod warunkiem, że nie ma dowodów na progresję choroby podczas chemioterapii platyną, - pacjentki, które otrzymywały platynę jako potencjalnie lecznicze leczenie</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		<p>kapecytabina podawana doustnie w dawce 2500 mg/m<sup>2</sup> codziennie (podzielone na dwie dawki) przez 14 dni, powtarzane co 21 dni; erybulina podawana dożylnie w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu, powtarzana co 21 dni; lub winorelbina podawana dożylnie w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> w 1. i 8. dniu, powtarzana co 21 dni.</p>		<p>otrzymało przypisanego leczenia. 88 pacjentów nie ukończyło leczenia w ramach badania: 68 miało progresję choroby, 6 z powodu zdarzeń niepożądanych, 9 z powodu wycofania się, 3 z powodu klinicznej lub objawowej progresji choroby, 1 z podejrzeniem gruźlicy i 1 z powodu osiągniętego limitu toksyczności leku. 3 pacjentów nadal otrzymywało leczenie w momencie odcięcia danych</p>		<p>wcześniejszego raka (np. raka jajnika) lub jako leczenie uzupełniające/neoadjuwantowe raka piersi, kwalifikują się, pod warunkiem, że od ostatniej dawki leczenia opartego na platynie do randomizacji upłynęło co najmniej 12 miesięcy,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z chorobą z dodatnim wynikiem receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych muszą być poddani przynajmniej jednej terapii hormonalnej (adjuwantowej lub z przerzutami) i mieć progresję lub cierpią na chorobę, którą lekarz prowadzący uważa za nieodpowiednią do leczenia hormonalnego,</li> <li>- przynajmniej jedna zmiana (mierzalna i/lub niemierzalna), którą można dokładnie ocenić na początku badania za pomocą tomografii komputerowej (lub rezonansu magnetycznego, gdy jest przeciwwskazany) i która nadaje się do powtórnej oceny zgodnie z RECIST 1.1.,</li> <li>-pacjenci muszą mieć prawidłową czynność narządów i szpiku kostnego mierzoną w ciągu 28 dni przed podaniem badanego leku,</li> <li>- stan sprawności wg ECOG 0-1 w ciągu 21 dni od randomizacji,</li> <li>- kobiety w wieku rozrodczym u kobiet w wieku pomenopauzalnym lub nierozrodzce: ujemny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy,</li> <li>- pacjent wyraża chęć i możliwość przestrzegania protokołu przez cały czas trwania badania, w tym poddanie się</li> </ul>

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>leczeniu oraz zaplanowane wizyty i badania,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- próbka guza utrwalona w formalinie, zatopiona w parafinie z guza pierwotnego, jeśli jest dostępna.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zaangażowanie w planowanie i/lub prowadzenie badania,</li> <li>- mutacje <i>BRCA1/2</i>, które są uważane za nieszkodliwe (np. „warianty o niepewnym znaczeniu klinicznym” lub „wariant o nieznanym znaczeniu” lub „wariant faworyzujący polimorfizm” lub „łagodny polimorfizm”),</li> <li>- chemioterapia cytotoksyczna lub niehormonalna terapia celowana w ciągu 21 dni od pierwszego dnia cyklu 1. jest niedozwolona. Leczenie hormonalne musi być przerwane 7 lub więcej dni przed pierwszym dniem 1. cyklu leczenia. Radioterapia paliatywna musi być zakończona 14 lub więcej dni przed pierwszym dniem 1. cyklu leczenia. Pacjent może otrzymać stałą dawkę bisfosfonianów lub denosumabu w leczeniu przerzutów do kości przed i w trakcie badanie, o ile rozpoczęto je co najmniej 2 tygodnie przed badanym lekiem,</li> <li>- pacjenci z chorobą HER2-dodatnią (3+ według IHC lub ISH z amplifikacją &gt; 2,0),</li> <li>- poprzednia randomizacja w niniejszym badaniu,</li> <li>- ekspozycja na badany produkt w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania (w</li> </ul>

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>zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed randomizacją,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wszelkie wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP, w tym olaparybem,</li> <li>- pacjenci z drugim pierwotnym rakiem,</li> </ul> <p>WYJĄTKI: odpowiednio leczony nieczerniakowy rak skóry, leczony leczniczo rak szyjki macicy in situ, rak przewodowy in situ, rak endometrium 1. stopnia lub inne guzy łite, w tym chłoniaki (bez zajęcia szpiku kostnego) leczone leczniczo bez objawów choroby przez <math>\geq 5</math> lat przed włączeniem do badania,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EKG spoczynkowe z odstępem QTc <math>&gt; 470</math> ms wykrytym w dwóch lub więcej punktach czasowych w ciągu 24 godzin lub w wywiadzie rodzinnym zespołu wydłużonego odstępu QT. Jeśli EKG wykaże QTc <math>&gt; 470</math> ms, pacjent będzie kwalifikował się do badania tylko wtedy, gdy powtórzone EKG wykaże QTc <math>\leq 470</math> ms,</li> <li>- pacjenci nie mogli otrzymać więcej niż 2 linii chemioterapii cytotoksycznej z powodu choroby przerzutowej. Wcześniejsze leczenie terapią hormonalną i niehormonalną terapią celowaną jest dozwolone i nie jest zaliczane do wcześniejszej linii chemioterapii cytotoksycznej. Na potrzeby tego protokołu połączenie inhibitora aromatazy i ewerolimusu nie jest uważane za chemioterapię cytotoksyczną,</li> <li>- jednoczesne stosowanie znanych silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak</li> </ul>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – 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
						<p>ketokonazol, itraconazol, rytonawir, indynawir, sakwinawir, telitromycyna, klarytromycyna i nelfinawir,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- trwała toksyczność (<math>\geq 2</math> stopień CTCAE) spowodowana wcześniejszym leczeniem raka, z wyłączeniem łysienia i neuropatii obwodowej 2. stopnia według CTCAE,</li> <li>- ppacjenci z zespołem mielodysplastycznym/ostrą białaczką szpikową związaną z leczeniem,</li> <li>- poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia w ramach badania: pacjenci muszą wyzdrowieć po jakichkolwiek skutkach jakichkolwiek poważnych zabiegów chirurgicznych,</li> <li>- pacjenci z obniżoną odpornością, np. pacjenci, o których wiadomo, że są serologicznie dodatnie w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV),</li> <li>- pacjenci uznani za pacjentów o niskim ryzyku medycznym ze względu na poważną, niekontrolowaną chorobę medyczną, niezdolną chorobę</li> </ul>
<b>Randomizowane badanie kliniczne wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego między olaparybem a talazoparybem u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi</b>						
<b>Badanie o akronimie EMBRACA (NCT01945775) [48]-[62]</b>	<p>Badanie III fazy, otwarte, dwuramienne, wieloośrodkowe, z randomizacją, typu IIA^ (superiority).</p> <p>Badanie opublikowane w postaci publikacji</p>	<p><b>Dorośli pacjenci z rakiem piersi z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i>.</b></p> <p>Terapia talazoparybem: N=287.</p>	<p>Okres leczenia: leczenie <u>kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych działań toksycznych lub cofnięcia zgody lub do czasu podjęcia przez lekarza</u></p>	<p>Osiemnastu <u>pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do standardowej chemioterapii i jeden pacjent z grupy talazoparybu, wycofało zgodę bez leczenia.</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <p>- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).</p> <p><u>Drużorzędowe punkty końcowe</u></p> <p>- przeżycie całkowite (OS),</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>- histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak piersi miejscowo zaawansowany (nie kwalif kujący się do terapii z intencją wyleczenia) lub przerzutowy;</li> <li>- obecność mutacji germinalnych <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, potwierdzona przez badanie centralne (patogennych</li> </ul>



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><u>pełnotekstowych i abstraktów konferencyjnych.</u></p> <p><u>Czas trwania badania (randomizacji):</u> X 2013 - IV 2017.</p> <p><u>Sponsor:</u> Medivation, Pfizer company.</p> <p><u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</u> wysokie.</p>	<p>Chemioterapia z wyboru lekarza: N=144.</p> <p>Schemat leczenia podtrzymującego: - talazoparyb (tabletki) w dawce 1 mg/raz na dobę; - standardowa chemioterapia jednym z trzech schematów chemioterapii: kapecytabina podawana doustnie w dawce 2500 mg/m<sup>2</sup> codziennie (podzielone na dwie dawki) przez 14 dni, powtarzane co 21 dni; erybulina podawana dożylnie w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> od 1. do 8. dnia, w 21 dniowym cyklu; gemcytabina w dawce 1 250 mg/m<sup>2</sup> w postaci cotygodniowej infuzji w dniu 1., 8. i 15. W 21 dniowym cyklu; winorelbina podawana dożylnie w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> w 1., 8. i 15. Dniu w 21 dniowym cyklu.</p> <p>Randomizację prowadzono ze</p>	<p><u>decyzji o zakończeniu leczenia. Przejście z grupy standardowej terapii do grupy talazoparybu nie było dozwolone.</u></p> <p><u>Mediana okresu obserwacji: mediana follow-up dla PFS, będącego pierwszym punktem końcowym, wyniosła 11,2 miesiąca (data odcięcia danych: 15.09.2017 r.)</u></p>	<p><u>W czasie pierwotnej analizy zmarło 163 pacjentów (108 w grupie talazoparybu i 55 w grupie standardowej chemioterapii).</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR);</li> <li>- odsetek korzyści klinicznych po 24 tygodniach;</li> <li>- czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>- jakość życia;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	<p>lub prawdopodobnie patogennych);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 3 wcześniejsze linie ChT w zaawansowanym raku piersi;</li> <li>- wcześniejsze leczenie taksanami i/lub antracyklinami, o ile nie występowały przeciwwskazania do takiej terapii;</li> <li>- wcześniejsza terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa związkami platyny była dozwolona, pod warunkiem, że okres bez wznowy choroby wynosił co najmniej 6 mies. od ostatniej dawki takiego leczenia;</li> <li>- brak ograniczeń dotyczących liczby linii wcześniejszej hormonoterapii u pacjentów HR+;</li> <li>- pacjenci z przerzutami do OUN byli włączani pod warunkiem, że ostatecznie zakończyli leczenie miejscowe, mieli ustabilizowane zmiany w kolejnych badaniach obrazowych i otrzymywali glikokortykosteroidy w niskich dawkach lub nie wymagały takiego leczenia.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- progresja choroby w trakcie wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny stosowanej w zaawansowanej chorobie (progresja choroby wg kryteriów RECIST).</li> </ul>

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
		stratyfikacją wg następujących kryteriów: liczba wcześniejszych linii cytotoksycznych ChT, TNBC vs nie TNBC, stwierdzone wcześniej przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego.				
<b>Badania o niższej wiarygodności</b>						
<b>Badanie o akronimie LUCY (NCT03286842)</b> [28]-[34]	<p>Badanie otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy IIIb, typu IID<sup>^</sup>.</p> <p><u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych i abstraktów konferencyjnych.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> styczeń 2018 – grudzień 2018.</p> <p><u>Sponsor:</u> AstraZeneca.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 5 punktów.</p>	<p><b>Dorośli pacjenci z mutacjami w genach <i>BRCA</i>, przerzutowym rakiem HER2-ujemnym, którzy otrzymali taksan i/lub antracyklinę w leczeniu neoadjuwantowym/przerzutowym i nie więcej niż dwie linie wcześniejszej chemioterapii dla przerzutowego raka piersi.</b></p> <p>Terapia olaparybem: N=252.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg/dwa razy na dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> Przydzielone leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub spełnienia innych określonych w protokole kryteriów przerwania leczenia. Mediana całkowitego czasu trwania leczenia wyniosła 7,90 miesięcy (zakres od 0,2 do 20,0)</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> brak danych.</p>	<p>11 pacjentów (4,4%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> - czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - wskaźnik odpowiedzi klinicznej (CRR); - czas trwania odpowiedzi klinicznej (DoCR); - czas do pierwszego kolejnego leczenia lub zgonu (TFST); - czas do przerwania leczenia lub zgonu (TDT); - ocena bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek co najmniej 18 lat; - histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak piersi HER2-ujemny, niezależnie od statusu HR, z objawami choroby przerzutowej; - udokumentowana szkodliwa lub podejrzenie szkodliwa mutacja germinalna lub somatyczna w genach <i>BRCA</i>;</p> <p>- otrzymywanie maksymalnie dwóch linii wcześniejszej chemioterapii z powodu choroby przerzutowej oraz taksanu i/lub antracykliny w leczeniu neoadjuwantowym/adjuwantowym lub przerzutowym raka piersi; - wcześniejsze leczenie chemioterapią opartą na platynie dozwolone we wczesnym stadium choroby neoadjuwantowej/adjuwantowej lub przerzutowej, niezależnie od czasu ostatniego podania; - pacjentki z HR-dodatnim rakiem piersi musiały wcześniej ukończyć co najmniej jedną linię leczenia hormonalnego w leczeniu uzupełniającym lub</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>przerzutowym lub zostały uznane za nieodpowiednie do dalszego leczenia hormonalnego w tym czasie.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci, którzy otrzymali chemioterapię systemową lub radioterapię (z wyjątkiem przyczyn paliatywnych) w ciągu 3 tygodni przed leczeniem w ramach badania;</li> <li>- wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP i obecność objawowych niekontrolowanych przerzutów do mózgu.</li> </ul>
<p><b>Meisner i wsp. 2018 [39]</b></p>	<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, typu prawdopodobnie IVC^.</p> <p>Badanie <u>opublikowane tylko w formie abstraktu konferencyjnego.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> marzec 2014 – sierpień 2017.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> nie przeprowadzona, ze względu na niewielką ilość informacji</p>	<p><b>Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali <math>\geq 2</math> linie chemioterapii.</b></p> <p><u>Terapia olaparybem:</u> 19/319 (6%).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> olaparyb podawano w dawce 300 mg raz na dobę do progresji choroby.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> brak danych.</p>	<p>Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji lub które nie ukończyły badania: brak danych.</p>	<p>- czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS),</p> <p>- przeżycie całkowite (OS);</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Brak danych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak danych.</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	dotyczących metodyki.					
<b>Wang i wsp. 2022 [35]</b>	<p>Opis przypadku, typu IVD<sup>^</sup>.</p> <p><u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej i abstraktu konferencyjnego.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> nie dotyczy.</p> <p><u>Sponsor:</u> Capital's Funds for Health Improvement and Research, the National Key R&amp;D Program of China, the National Natural Science Foundation of China,, the CSCO Pilot Oncology Research Fund and the Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences</p>	<p><b>40-letnia kobieta, u której w 2011 roku zdiagnozowano TNBC z pT2N0M0 w prawej piersi, a po około 3 latach pojawił się nowy nieregularny mniejszy guzek w lewej piersi, który również został zdiagnozowany jako TNBC.</b></p> <p>Schemat leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 cykli chemioterapii cyklofosfamidem i docetakselem,</li> <li>- 6 cykli tygodniowych liposomów paklitakselu w połączeniu z karboplatyna,</li> <li>- olaparyb (300 mg/2 razy dziennie),</li> <li>- karboplatyna (1400 mg)</li> </ul>	<p><u>Okres leczenia:</u> od września 2017 r.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> do daty raportu pacjentka poddawana regularnej obserwacji.</p>	Nie dotyczy.	Ogólna ocena efektów terapii	Nie dotyczy.
<b>Exman i wsp. 2019</b>	Opis przypadku, typu IVD <sup>^</sup> .	<b>Kobieta z wywiadem lewostronnego raka</b>	<u>Okres leczenia:</u> brak danych.	Nie dotyczy.	Ogólna ocena efektów terapii	Nie dotyczy.

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><u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej i abstraktu konferencyjnego.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> nie dotyczy.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak danych.</p>	<p><b>przewodowego <i>in situ</i>, zdiagnozowanego w wieku 48 lat, leczona lumpektomią, radioterapią i przez 5 lat tamoksyfenem, 12 lat później, w wieku 62 lat, zgłosiła się z anatomicznymi zniekształceniami lewego brodawki sutkowej.</b></p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tamoksyfen,</li> <li>- standardowa chemioterapia uzupełniająca z doksorubicyną i cyklofosfamidem,</li> <li>- paklitaksel</li> </ul> <p>rozpoczynający się 1 miesiąc po operacji, a następnie po mastektomii i napromienianiu pach,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzupełniająca terapia hormonalna anastrozolem do czasu przerzutów,</li> <li>- olaparyb (300 mg/2 razy na dobę)</li> </ul>	<p><u>Okres obserwacji:</u> brak danych.</p>			
<b>Moiseyenko i wsp. 2018</b>	Opis przypadku, typu IVD^.	<b>Pacjentka z rakiem piersi z dodatnim</b>	<u>Okres leczenia:</u> od marca 2017 r.	Nie dotyczy.	Ogólna ocena efektów terapii.	Nie dotyczy.

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
[37]	<p><u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> nie dotyczy.</p> <p><u>Sponsor:</u> Russian Science Foundation</p>	<p><b>receptorem estrogenowym, u której doszło do nawrotu po dwóch i pół roku po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej podczas hamowania aromatazy.</b></p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cztery cykle standardowej terapii neoadjuwantowej z zastosowaniem kombinacji TAC (paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup>, doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup>, cyklofosfamid 600 mg/m<sup>2</sup>) co trzy tygodnie),</li> <li>- siedem miesięcy leczenia tamoksyfenem (25 mg dziennie),</li> <li>- dwa lata leczenia eksemestanem, uzupełnione ewerolimusem (10 mg dziennie) i kwasem klodronowym (1600 mg) przez 5 miesięcy,</li> <li>- metotreksat i cyklofosfamid, do</li> </ul>	<p><u>Okres obserwacji:</u> brak danych.</p>			

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		czasu gwałtownego pogorszenia stanu, - olaparyb (300 mg/2 razy dziennie)				
<b>Silva i wsp. 2022 [38]</b>	<p>Opis przypadku, typu IVD<sup>^</sup>.</p> <p><u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> nie dotyczy.</p> <p><u>Sponsor:</u> Russian Science Foundation</p>	<p><b>40-letnia kobieta rasy kaukaskiej z mutacją genu raka piersi w linii germinalnej skierowana na wizytę do chirurga ogólnego po tym, jak USG piersi ujawniło podejrzaną zmianę guzkową w 2012 roku.</b></p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - po operacji pacjentka otrzymała uzupełniającą chemioterapię w postaci trzech cykli fluorouracylu (500 mg/m<sup>2</sup> pc<sup>2</sup>), epirubicynę (100 mg/m<sup>2</sup>) i cyklofosfamid (500 mg/m<sup>2</sup>), plus trzy cykle docetakselu 100 mg/m<sup>2</sup> fluorouracylu, epirubicyny i cyklofosfamidu plus docetaksel z uzupełniającą radioterapią;</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> od 2012 r.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> brak danych.</p>	Nie dotyczy.	Ogólna ocena efektów terapii.	Nie dotyczy.

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"> <li>- adjuwantowa terapia hormonalna z zastosowaniem tamoksyfenu i analogu hormonu uwalniającego ludzki hormon luteinizujący;</li> <li>- hormonoterapia pierwszego rzutu z przerzutami fulwestrantem;</li> <li>- inhibitor aromatazy plus analog hormonu uwalniającego ludzki hormon luteinizujący związany z bifosfonianami;</li> <li>- chemioterapia docetakselem z trastuzumabem i pertuzumabem;</li> <li>- leczenie podtrzymujące trastuzumabem z pertuzumabem i letrozolem;</li> <li>- monoterapia karboplatyną;</li> <li>- olaparyb (300 mg) dwa razy dziennie w siedmiu cyklach.</li> </ul>				

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



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 50. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie OlympiA [1]-[9], na podstawie danych z referencji [1].

Cecha		Grupa badana, olaparyb N=92	Grupa kontrolna, placebo N=62	Wszyscy pacjenci, N=1836
Wiek, mediana (zakres)		42 (36-49)	43 (36-50)	43 (36-50)
Płeć, liczba pacjentów (%)	Kobiety	919 (99,8%)	911 (99,6%)	1830 (99,7%)
	Mężczyźni	2 (0,2%)	4 (0,4%)	6 (0,3%)
Geny <i>BRCA</i> , liczba pacjentów (%) <sup>1</sup>	<i>BRCA1</i>	657 (71,3%)	670 (73,2%)	1327 (72,3%)
	<i>BRCA2</i>	261 (28,3%)	239 (26,1%)	500 (27,2%)
	<i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>	2 (0,2%)	5 (0,5%)	7 (0,4%)
	Brak danych	1 (0,1%)	1 (0,1%)	2 (0,1%)
Dostępne lokalne lub centralne wyniki testów Myriad <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> w linii zarodkowej <sup>1</sup>		920 (99,9%)	915 (100%)	1835 (99,9%)
Lokalny lub centralny Myriad <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> wariant P/LP <sup>2</sup>		918 (99,7%)	912 (99,7%)	1830 (99,7%)
Tylko testy lokalne <sup>3</sup>		130 (14,1%)	141 (15,4%)	271 (14,8%)
Tylko testy Central Myriad		240 (26,0%)	234 (25,6%)	474 (25,8%)
Brak dostępnych lokalnych lub centralnych testów Myriad		1 (0,1%)	0 (0%)	1 (0,1%)
Lokalny i centralny wynik <i>BRCA</i> <sup>4</sup>	Local (+)/Central (+)	538/550 (97,8%)	530/540 (98,1%)	1068/1090 (98,0%)
	Local (-)/Central (+)	1/550 (0,2%)	0/540 (0%)	1/1090 (0,1%)
	Local (+)/Central (-)	11/50 (2,0%)	10/540 (1,9%)	21/1090 (1,9%)
Rasa, liczba pacjentów (%)	Biała	626 (68,0%)	599 (65,5%)	1225 (66,7%)
	Czarna/Afrykańsko-Amerykańska	19 (2,1%)	29 (3,2%)	48 (2,6%)
	Azjatycka	259 (28,1%)	272 (29,7%)	531 (28,9%)
	Inna	17 (1,8%)	15 (1,6%)	32 (1,7%)
Pochodzenie etniczne, liczba pacjentów (%)	Hiszpan lub Latynos	34 (23,7%)	24 (2,6%)	58 (3,2%)
	Nie Hiszpan i nie Latynos	805 (87,4%)	812 (88,7%)	1617 (88,1%)
	Nieznano, niezarejestrowano lub odrzucono	82 (8,9%)	79 (8,6%)	161 (8,8%)
Pochodzenie żydowskie, liczba pacjentów (%) <sup>5</sup>	Tak, pochodzenie aszkenazyjskie	41 (4,5%)	36 (3,9%)	77 (4,2%)
	Nie pochodzenia aszkenazyjskiego	880 (95,5%)	876 (95,7%)	1756 (95,6%)
Region geograficzny, liczba pacjentów (%)	Północna Ameryka	122 (13,2%)	132 (14,4%)	254 (13,8%)
	Południowa Ameryka	16 (1,7%)	12 (1,3%)	28 (1,5%)
	Europa	481 (52,2%)	452 (49,4%)	933 (50,8%)
	Azja i Afryka	302 (32,8%)	319 (34,9%)	621 (33,8%)
Wcześniejsza chemioterapia neo/adjuwantowa, liczba	Adjuwantowa	461 (50,1%)	455 (49,7%)	916 (49,9%)
	Neoadjuwantowa	460 (49,9%)	460 (50,3%)	920 (50,1%)

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Grupa badana, olaparyb N=92	Grupa kontrolna, placebo N=62	Wszyscy pacjenci, N=1836
pacjentów (%)	<b>Schemat antracyklin i taksanów</b>	871 (94,6%)	849 (92,8%)	1720 (93,7%)
	<b>Schemat antracyklin (bez taksanów)</b>	7 (0,8%)	13 (1,4%)	20 (1,1%)
	<b>Schemat taksanów (bez antracyklin)</b>	43 (4,7%)	52 (5,7%)	95 (5,2%)
	<b>Nie zgłoszono schematu</b>	0 (0%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)
	<b>Mniej niż 6 cykli (neo)adjuwantowej chemioterapii</b>	7 (0,8%)	15 (1,6%)	22 (1,2%)
Neo/adjuwantowa chemioterapia platyną, liczba pacjentów (%)	<b>Nie</b>	674 (73,2%)	676 (73,9%)	1350 (73,5%)
	<b>Tak</b>	247 (26,8%)	239 (26,1%)	486 (26,5%)
<b>Jednoczesna terapia hormonalna (tylko z pozytywnym receptorem hormonalnym) - liczba pacjentów (%)</b>		146/168 (86,9%)	142/157 (90,4%)	288/325 (88,6%)
Stopień zróżnicowania, liczba pacjentów (%) <sup>6</sup>	<b>Gx: nie można ocenić</b>	11/714 (1,5%)	7/720 (1,0%)	18/1434 (1,3%)
	<b>G1: dobrze zróżnicowany</b>	2/714 (0,3%)	3/720 (0,4%)	5/1434 (0,3%)
	<b>G2: średnio zróżnicowany</b>	128/714 (17,9%)	114/720 (15,8%)	242/1434 (16,9%)
	<b>G3: słabo zróżnicowany/niezróżnicowany</b>	562/714 (78,7%)	582/720 (80,8%)	1144/1434 (79,8%)
	<b>Nie skończone</b>	11/714 (1,5%)	14/720 (1,9%)	25/1434 (1,7%)
Patologiczny etap AJCC (tylko chemioterapia adjuwantowa) – liczba pacjentów (%)	<b>0</b>	0/461 (0%)	0/455 (0%)	0/916 (0%)
	<b>IA<sup>7</sup></b>	5/461 (1,1%)	2/455 (0,4%)	7/916 (0,8%)
	<b>IB</b>	15/461 (3,3%)	11/455 (2,4%)	26/916 (2,8%)
	<b>IIA</b>	264/461 (57,3%)	250/455 (54,9%)	514/916 (56,1%)
	<b>IIB</b>	70/461 (15,2%)	75/455 (16,5%)	145/916 (15,8%)
	<b>IIIA</b>	73/461 (15,8%)	70/455 (15,4%)	143/916 (15,6%)
	<b>IIIB</b>	0/461 (0%)	2/455 (0,4%)	2/916 (0,2%)
	<b>IIIC</b>	28/461 (6,1%)	41/455 (9,0%)	69/916 (7,5%)
	<b>NA<sup>8</sup></b>	6/461 (1,3%)	4/455 (0,9%)	10/916 (1,1%)
CPS + EG (tylko chemioterapia neoadjuwantowa), liczba pacjentów (%)	<b>CPS + EG stopień 2, 3 lub 4</b>	398/460 (86,5%)	387/460 (84,1%)	785/920 (85,35)
	<b>CPS + EG stopień 5 lub 6</b>	22/460 (4,8%)	15/460 (3,3%)	37/920 (4,0%)
HR+/HER2-	<b>CPS + EG stopień ≤2<sup>7</sup></b>	13/460 (2,8%)	6/460 (1,3%)	19/920 (2,1%)
	<b>CPS + EG stopień 3 lub 4</b>	88/460 (19,1%)	85/460 (18,5%)	172/920 (18,8%)
	<b>CPS + EG stopień 5 lub 6</b>	3/460 (0,7%)	1/460 (0,2%)	4/920 (0,4%)
	<b>Nie zapisano</b>	0/460 (0%)	0/460 (0%)	0/920 (0%)
Potrójnie ujemny rak piersi	<b>CPS + EG stopień ≤2</b>	151/460 (32,8%)	144/460 (31,3%)	295/920 (32,1%)
	<b>CPS + EG stopień 3 lub 4</b>	179/460 (38,9%)	197/460 (42,8%)	376/920 (40,9%)

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Grupa badana, olaparyb N=92	Grupa kontrolna, placebo N=62	Wszyscy pacjenci, N=1836	
	<b>CPS + EG stopień 5 lub 6</b>	19/460 (4,1%)	14/460 (3,0%)	22/920 (3,6%)
	<b>Nie zapisano</b>	7/460 (1,5%)	13/460 (2,8%)	20/920 (2,2%)
<b>Receptor hormonalny, liczba pacjentów (%)<sup>9</sup></b>	<b>HR+/HER2-<sup>10</sup></b>	168 (18,2%)	157 (17,2%)	325 (17,7%)
	<b>Potrójnie receptorowo ujemny<sup>11</sup></b>	751 (81,5%)	758 (82,8%)	1509 (82,2%)
<b>Status menopauzalny (kobiety), liczba pacjentek (%)</b>	<b>Przed menopauzą</b>	572/919 (62,2%)	553/911 (60,7%)	1125/1830 (61,5%)
	<b>Po menopauzie</b>	347/919 (37,8%)	358/911 (39,3%)	705/1830 (38,5%)
<b>Pierwotna operacja raka piersi, liczba pacjentów (%)</b>	<b>Mastektomia</b>	698 (75,8%)	573 (73,6%)	1371 (74,7%)
	<b>Tylko chirurgia zachowawcza</b>	223 (24,2%)	240 (26,2%)	463 (25,2%)
	<b>Brak danych</b>	0 (0%)	2 (0,2%)	2 (0,1%)
<b>Terapia miejscowa pierwotnego raka piersi, liczba pacjentów (%)</b>	<b>Mastektomia z radioterapią</b>	426 (46,3%)	410 (44,8%)	836 (45,5%)
	<b>Mastektomia bez radioterapii</b>	272 (29,5%)	263 (28,7%)	535 (29,1%)
	<b>Chirurgia zachowawcza z radioterapią</b>	215 (23,3%)	213 (25,2%)	446 (24,3%)
	<b>Chirurgia zachowawcza bez radioterapii</b>	8 (0,9%)	9 (1,0%)	17 (0,9%)
	<b>Brak danych</b>	0 (0%)	2 (0,2%)	2 (0,1%)
<b>Obustronna mastektomia przed randomizacją, liczba pacjentów (%)</b>		332 (36,0%)	317 (34,6%)	649 (35,3%)
<b>Obustronna mastektomia po randomizacji, liczba pacjentów (%)</b>		98 (10,6%)	108 (11,8%)	206 (11,2%)
<b>Obustronne wycięcie jajników i/lub salpingektomia przed randomizacją, liczba pacjentów (%)</b>		185 (20,1%)	166 (18,1%)	351 (19,1%)
<b>Obustronne wycięcie jajników i/lub salpingektomia po randomizacji, liczba pacjentów (%)</b>		375 (40,7%)	386 (42,2%)	761 (41,4%)

<sup>1</sup> Szczegółowy opis lokalnych i centralnych testów Myriad *BRCA1/2* u pacjentów włączonych do programu OlympiA znajduje się na rycinie S2 w dodatku uzupełniającym. Interpretacja wariantów przez Myriad Genetics (BRCAAnalysis) (n=1564) i BGI Genomics (n=247) jest przeprowadzana przy użyciu wielu uznanych baz danych (np. ClinVar, ClinGen, ENIGMA) oraz opublikowanych i wewnętrznych danych funkcjonalnych i klinicznych, zgodnych z opublikowanymi wytycznymi ACMG. 24 warianty P/LP z lokalnych laboratoriów bez centralnego potwierdzenia Myriad zostały potwierdzone przez Komitet Doradczy OlympiA Genetics przy użyciu opublikowanych baz danych, jak powyżej. Wyliczane są niezgodne dane.

<sup>2</sup> Zgłoszono 6 pacjentów z istotnym odchyleniem od protokołu, w przypadku braku udokumentowanej odmiany gBRCA-P/LP w BRCA1 lub BRCA2 (olaparyb, n= 3; placebo n = 3), w tym 5 włączonych pacjentów (olaparyb, n= 2; placebo n = 3), u których wykonano badanie miejscowe lub centralne Myriad, ale bez dowodów na wariant gBRCA-P/LP i 1 pacjent w grupie olaparybu, u którego nie jest dostępny lokalny lub centralny wynik Myriad.

<sup>3</sup> Obejmuje 246 pacjentów zrandomizowanych w Chinach (olaparyb, n=117, placebo, n=129), których lokalny wynik badania BGI Genomics w Chinach potwierdził wariant gBRCA-P/LP spełniający kryteria kwalifikacji do badania oraz 1 pacjenta przebadane w Chinach z wariantem o niepewnym znaczeniu w ramieniu placebo, z których wszystkie nie mają dostępnego centralnego wyniku Myriad. Obejmuje również 24 pacjentów z innych krajów (olaparyb, n=13, placebo, n=11), dla których centralne wyniki Myriad nie są dostępne.

<sup>4</sup> Do badania kwalifikują się pacjenci z wariantem gBRCA-P/LP (D/SD) zdefiniowanym w lokalnych testach lub centralnych testach Myriad. Pacjenci przydzieleni losowo na podstawie wyników lokalnego testu powinni również mieć wykonane centralne badanie Myriad. Testy BRCA1 i BRCA2 zostały przeprowadzone przez BGI Genomics w Chinach, nie ma dostępnych niezliczonych wyników dla tych lub 25 innych pacjentów testowanych tylko lokalnie.

<sup>5</sup> Nie-Żyd aszkenazyjski może oznaczać, że pacjent jest Żydem, ale nie jest Żydem aszkenazyjskim, nie jest Żydem lub pochodzenie jest nieznanne.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<sup>6</sup> Obejmuje tylko tych pacjentów otrzymujących chemioterapię neoadjuwantową, u których eCRF wskazuje stopień histologiczny oceniany na podstawie wcześniej nielezionej biopsji rdzeniowej i wszystkich pacjentów otrzymujących chemioterapię adjuwantową

<sup>7</sup> Zgłoszone jako odstępstwa od protokołu.

<sup>8</sup> Należą do nich 2 utajone BC (placebo, n = 2), 6 pTx (olaparib, n = 4; placebo, n = 2) i 2 pNx (olaparib, n = 2).

<sup>9</sup> Zdefiniowane przez lokalne wyniki testów.

<sup>10</sup> Oryginalny protokół aktywowany w 2014 roku został opracowany dla pacjentów z chorobą HER2-ujemną, ale po przeglądzie regulacyjnym obejmował tylko pacjentów z TNBC. Po zaakceptowaniu przez organy regulacyjne uzasadnienia dotyczącego ryzyka nawrotu z dodatnim receptorem hormonalnym i kombinacji olaparybu i kombinacji hormonalnej, protokół został zmieniony w 2015 r., aby uwzględnić pacjentów z chorobą z dodatnim receptorem hormonalnym wysokiego ryzyka i zwiększyć liczebność próby do obecnego poziomu 1800 (Historia protokołu na [www.nejm.org](http://www.nejm.org)). Pierwszy pacjent z chorobą z obecnością receptorów hormonalnych został włączony do badania w grudniu 2015 roku.

<sup>11</sup> Potrójnie ujemny rak piersi zdefiniowano w kryteriach kwalifikacyjnych jako: ER i PgR ujemny zdefiniowano jako barwienie jąder IHC <1%. ORAZ HER2-ujemny (niekwalifikujący się do terapii anty-HER2) zdefiniowany jako: IHC 0, 1+ bez ISH LUB IHC 2+ i ISH bez amplifikacji ze stosunkiem mniejszym niż 2,0 i jeśli podano, średnia liczba kopii HER2 <4 sygnały/komórkę LUB ISH bez amplifikacji ze stosunkiem mniejszym niż 2,0 i jeśli podano, średnia liczba kopii HER2 < 4 sygnały/komórki (bez IHC). Dwoch pacjentów jest wykluczonych z podsumowania podzbioru TNBC, ponieważ nie mają potwierzonego ujemnego statusu HER2

**Tabela 51. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie OlympiAD [10]-[27], na podstawie danych z referencji [10]<sup>1</sup>.**

Cecha	Grupa badana, olaparyb N=205	Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa N=97
<b>Wiek, mediana (zakres)</b>	44 (22-76)	45 (24-68)
<b>Płeć, liczba pacjentów (%)</b>	<b>Kobiety</b>	95 (97,4%)
	<b>Mężczyźni</b>	2 (2,1%)
<b>Rasa lub pochodzenie etniczne, liczba pacjentów (%) <sup>2</sup></b>	<b>Biała</b>	63 (64,9%)
	<b>Azjatycka</b>	28 (28,9%)
	<b>Inna</b>	6 (6,2%)
<b>Stan wydolności wg EOCG, liczba pacjentów (%) <sup>3</sup></b>	<b>0</b>	62 (63,9%)
	<b>1</b>	35 (36,1%)
<b>Mutacja <i>BRCA</i>, liczba pacjentów (%) <sup>4</sup></b>	<b><i>BRCA1</i></b>	51 (52,6%)
	<b><i>BRCA2</i></b>	46 (47,4%)
	<b><i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i></b>	0 (0%)
<b>Receptor hormonalny, liczba pacjentów (%) <sup>5</sup></b>	<b>HR+</b>	49 (50,5%)
	<b>Potrójnie receptorowo ujemny</b>	48 (49,5%)
<b>Terapia hormonalna u pacjentów HR+, liczba pacjentów (%) <sup>6</sup></b>	<b>Leczenie przerzutowe</b>	28 (59,6%)
	<b>Adjuwantowa/neoadjuwantowa</b>	35 (74,5%)
<b>Linie chemioterapii w przypadku przerzutów</b>	<b>0</b>	31 (32,0%)
	<b>1</b>	42 (43,3%)
	<b>2</b>	24 (24,7%)

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Grupa badana, olaparyb N=205	Grupa kontrolna, chemioterapia standardowa N=97
<b>Nowy przerzutowy rak piersi, liczba pacjentów (%)</b>	26 (12,7%)	12 (12,4%)
<b>Wcześniejsza chemioterapia w przerzutowym raku piersi, liczba pacjentów (%)</b>	146 (71,2%)	69 (71,1%)
<b>Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie, liczba pacjentów (%)</b>	60 (29,3%)	26 (26,8%)
<b>Przerzuty w ≥2 lokalizacje, liczba pacjentów (%)</b>	159 (77,6%)	72 (74,2%)
<b>Lokalizacja przerzutów, liczba pacjentów (%)</b>	<b>Kości</b>	16 (7,8%)
	<b>Pozostałe <sup>7</sup></b>	189 (92,2%)
<b>Mierzalna choroba, liczba pacjentów (%)</b>	167 (81,5%)	66 (68,0%)

<sup>1</sup> Standardową terapią była jednoskładnikowa chemioterapia z wyboru lekarza (kapecytabina, erybulina lub winorelbina).

<sup>2</sup> Rasa lub grupa etniczna została zgłoszona przez pacjenta. Kategoria „Inna” obejmuje rasy czarne (5 pacjentów), Indian amerykańskich lub mieszkańców Alaski (4), nieznanymi (1) i odmowę informacji (1).

<sup>3</sup> Ocena stanu sprawności mieści się w zakresie 0-5, przy czym 0 wskazuje brak objawów, 1 wskazuje na łagodne objawy a wyższe liczby wskazują na rosnący stopień niepełnosprawności.

<sup>4</sup> U większości pacjentów typ mutacji BRCA został potwierdzony badaniem centralnym BRCAAnalysis (Myriad Genetics): u 3 pacjentów w grupie olaparybu i 2 w grupie terapii standardowej mutację potwierdzono wyłącznie w badaniach lokalnych. Procenty mogą nie sumować się do 100 z powodu zaokrągleń.

<sup>5</sup> Rak z dodatnim receptorem hormonalnym jest dodatnia pod względem receptora estrogenowego, progesteronowego lub obu. Rak potrójnie receptorowo ujemny jest negatywny dla receptorów estrogenowych, progesteronowych i HER2.

<sup>6</sup> Obliczany jako odsetek pacjentów z dodatnim receptorem hormonalnym.

<sup>7</sup> Dane dla kategorii „Pozostałe” obejmują pacjentów, którzy nie mieli przerzutów do kości, jak i pacjentów, którzy mogli mieć przerzuty do kości wraz z przerzutami do innej lokalizacji.

**Tabela 52. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie EMBRACA [48]-[62], na podstawie danych z referencji [48]\*.**

Cecha	Grupa badana, talazoparyb N=287	Grupa chemioterapii standardowej, N=144
<b>Wiek, mediana (zakres)</b>	45,0 (27,0; 84,0)	50,0 (24,0; 88,0)
<b>Wiek &lt;50 lat, n (%)</b>	182 (63,4%)	67 (46,5%)
<b>Płeć, (%)</b>	<b>Kobiety</b>	98,6%
	<b>Mężczyźni</b>	1,4%
<b>Stan sprawności wg ECOG, n (%)<sup>^</sup></b>	<b>0</b>	53,3%
	<b>1</b>	44,3%
	<b>2</b>	2,1%
<b>Stopień zaawansowania raka piersi, n (%)<sup>#</sup></b>	<b>Zaawansowany lokalnie</b>	15 (5,2%)
	<b>Przerzutowy</b>	271 (94,4%)
<b>Mierzalna choroba oceniana przez badacza, n (%)</b>	219 (76,3%)	114 (79,2%)
<b>Historia przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego, n (%)</b>	43 (15,0%)	20 (13,9%)
<b>Choroba trzewna, n (%)</b>	200 (69,7%)	103 (71,55)
<b>Status receptora hormonalnego, n (%)</b>	<b>HR+</b>	157 (54,7%)
	<b>TBNC</b>	130 (45,3%)

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Grupa badana, talazoparyb N=287	Grupa chemioterapii standardowej, N=144
Status mutacji BRCA, n (%)\$	BRCA1	133 (46,3%)	63 (43,8%)
	BRCA2	154 (53,7%)	81 (56,2%)
<12-miesięczny okres wolny od choroby od wstępnego rozpoznania do zaawansowanego raka piersi, n (%)		108 (37,6%)	42 (29,2%)
Wcześniejsza terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa, n (%)		238 (82,9%)	121 (84,0%)
Liczba wcześniejszych schematów opartych na terapii hormonalnej raka piersi z dodatnim receptorem hormonalnym w grupie talazoparybu (157 pacjentek) i grupie terapii standardowej (84 pacjentki), mediana (zakres)		2,0 (0; 6)	2,0 (0; 6)
Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie, n (%)		46 (16,0%)	30 (20,8%)
Poprzednie schematy cytotoksyczne w zaawansowanym raku piersi, n (%)	0	111 (38,7%)	54 (37,5%)
	1	107 (37,3%)	54 (37,5%)
	2	57 (19,9%)	28 (19,4%)
	3	12 (4,2%)	8 (5,6%)

\*standardową terapią była jednoskładnikowa chemioterapia wybrana przez lekarza. Procenty mogą nie sumować się do 100 ze względu na zaokrąglenia. BRCA oznacza gen podatności na raka piersi i ośrodkowy układ nerwowy; ^ wyniki oceny stanu sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) wahają się od 0 do 5, gdzie 0 oznacza brak objawów, 1 oznacza łagodne objawy, a wyższe liczby wskazują na rosnący stopień niepełnosprawności; # brakowało danych dla jednego pacjenta z grupy talazoparybu; \$ tylko 10 pacjentów (6 pacjentów w grupie talazoparybu i 4 pacjentów w grupie standardowej terapii) zostało zidentyfikowanych jako mających podejrzenie szkodliwej mutacji. Pozostali, którzy przeszli centralne testy za pomocą BRACAnalysis, mieli znaną zmienność patogeniczną.

**Tabela 53. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie LUCY [28]-[34], na podstawie danych z referencji [28].**

Cecha		Grupa badana, olaparyb <sup>a</sup> N=252
Wiek, mediana (zakres)		45,0 (22 - 75)
Płeć, n (%)	Kobiety	248 (98,4%)
	Mężczyźni	4 (1,6%)
Rasa, n (%)	Biała	176 (69,8%)
	Azjatycka	21 (8,3%)
	Czarna lub Afroamerykańska	2 (0,8%)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	185 (73,4%)
	1	62 (24,6%)
	2	2 (0,8%)
	Brak danych	3 (1,2%)
Status receptora hormonalnego <sup>b</sup> , n (%)	HR+	131 (52,0%)
	TBNC	121 (48,0%)

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Grupa badana, olaparyb <sup>a</sup> N=252
Linia terapii olaparybem <sup>c</sup>	Pierwsza	137 (54,4%)
	Druga	115 (45,6%)
Wcześniejsza chemioterapia oparta na taksanach		223 (88,5%)
Wcześniejsza chemioterapia oparta na antracyklinie		217 (86,1%)
Wcześniejsza chemioterapia oparta na platynie		81 (32,1%)
Poprzednia terapia inhibitorami CDK4/6 <sup>d</sup>		25 (19,1%)
Stan menopauzy	Przedmenopauzalny	72 (28,6%)
	Postmenopauzalny	176 (69,8%)
	Nie dotyczy	4 (1,6%)
Rak piersi z przerzutami <i>de novo</i>	Tak	43 (17,1%)
	Nie	191 (75,8%)
	Nieznany	18 (7,1%)

<sup>a</sup> do badania LUCY włączono również trzech pacjentów z somatyczną mutacją BRCA (dane nieprzedstawione); <sup>b</sup> HR-dodatni obejmuje pozytywną ekspresję receptora estrogenowego, pozytywną ekspresję receptora progesteronowego i obie. TNBC jest HER2-ujemny, receptor estrogenowy i progesteronowy; <sup>c</sup> pierwsza linia = brak wcześniejszej chemioterapii w przypadku choroby zaawansowanej/przerzutowej, ale otrzymana w leczeniu neoadjuwantowym/adjuwantowym; druga linia lub później = otrzymała co najmniej jedną wcześniejszą chemioterapię w przypadku przerzutów (nie wliczając wcześniejszej chemioterapii w leczeniu neoadjuwantowym/adjuwantowym); <sup>d</sup> na podstawie pacjentów z HR-dodatnim rakiem piersi (N = 131).

**Tabela 54. Charakterystyka populacji pacjentów włączonej do badania Meisner i wsp. 2018 [39].**

Cecha	Grupa badana, olaparyb <sup>a</sup> N=19
Wiek, mediana [zakres] (lata)	45,1 [31-67]
Kobiety, n	18
Pacjenci rasy kaukaskiej, n	14
Liczba wcześniejszych terapii z powodu raka, mediana [zakres]	4 [2-8]

## 14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI DLA OLAPARYBU

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania olaparybu u pacjentek z rakiem piersi.

**Tabela 55. Analiza wyników i wniosków badań o niższej wiarygodności dedykowanych zastosowaniu olaparybu w leczeniu populacji pacjentów z rakiem piersi.**

Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<b>Badanie o akronimie LUCY [28]-[34]</b>	
<p>Otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie fazy IIIB, którego celem była ocena klinicznej skuteczności monoterapii olaparybu u pacjentów z mutacjami w genach <i>BRCA</i> (germinalnymi lub somatycznymi – tylko 3 pacjentów z somatycznymi mutacjami, wyniki przedatawione dla pacjentów z mutacjami germinalnymi), z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi, w warunkach odzwierciedlających rzeczywistą praktykę kliniczną. Do badania kwalifikowano pacjentów, którzy otrzymywali taksan i/lub antrcyklinę w leczeniu neoadjuwantowym/przerzutowym i nie więcej niż dwie linie wcześniejszej chemioterapii dla przerzutowego raka piersi, N=252.</p> <p>Spośród 563 pacjentów poddanych badaniu przesiewowemu, 252 pacjentów zostało włączonych do badania i otrzymało co najmniej jedną dawkę olaparybu. Pacjenci otrzymywali tabletki olaparybu (300 mg, dwa razy na dobę) do czasu progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub spełnienia innych określonych w protokole kryteriów przerwania leczenia. Przerwanie dawkowania i zmniejszenie dawki było dozwolone u pacjentów doświadczających toksyczności związanej z leczeniem olaparybem. Pacjenci, którzy przegrali badane leczenie, byli obserwowani pod kątem progresji (jeśli leczenie przerywano bez progresji), kolejnych terapii, czasu do drugiej progresji i całkowitego przeżycia.</p> <p style="text-align: center;"><b>Skuteczność</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w momencie odcięcia danych w kohorcie gBRCAm wystąpiło 166 zdarzeń uwzględnionych w analizie przeżycia wolnego od progresji (PFS) (65,9%), 6,8 miesiąca po tym, jak ostatni włączony pacjent z gBRCAm otrzymał pierwszą dawkę olaparybu. Wśród nich postęp choroby odnotowano u 159 pacjentów (63,1%) a zgon w przypadku braku progresji wystąpił u 7 pacjentów (2,8%);</li> <li>- spośród 86 ocenianych pacjentów (34,1%) 79 (31,3%) pozostało bez progresji, a pozostałych 7 pacjentów (2,8%) zostało ocenianych z innych powodów;             <ul style="list-style-type: none"> <li>- mediana PFS w ocenie badacza wyniosła 8,11 miesiąca (95% CI: 6,93 – 8,67);</li> </ul> </li> <li>- u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię opartą na związkach platyny (n=81), mediana PFS wyniosła 6,70 miesiąca (95% CI: 5,22 – 8,38, n=34) i 5,19 miesiąca (95% CI: 3,15 – 8,18, n=47) u osób, które otrzymywały leczenie we wczesnym stadium choroby (neoadjuwantowe/adjuwantowe) i choroby z przerzutami;</li> <li>- u pacjentów z HR-dodatnim przerzutowym rakiem piersi (n=131) mediana PFS wyniosła 7,95 miesiąca (95% CI: 6,21 – 14,46, n=25) i 8,34 miesiąca (95% CI: 7,49 – 10,15, n=106) odpowiednio z i bez wcześniejszej ekspozycji na inhibitor CDK4/6;             <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie całkowite (OS) po 30 miesiącach leczenia wynosiło 41,7% (95% CI: 35,2 – 48,1);</li> <li>- wskaźnik odpowiedzi klinicznej (CRR) w ocenie badacza wynosił 48,6 (95% CI: 42,2 – 55,0);                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas trwania odpowiedzi klinicznej (DoCR) wynosił 6,6 miesięcy (mediana 4,2 -10,8);</li> </ul> </li> <li>- czas do pierwszego kolejnego leczenia lub zgonu (TFST) wynosił 9,66 miesiąca (95% CI: 8,67 – 11,14). 73,8% (95% CI: 67,8 – 78,9) pacjentów nie odnotowało żadnego zdarzenia po 6 miesiącach;</li> <li>- czas do przerwania leczenia lub zgonu (TDT) wynosił 6,90 miesiąca (95% CI: 6,21 – 7,79). 57,9% (95% CI: 51,1 - 64,1) pacjentów nie odnotowało żadnego zdarzenia po 6 miesiącach.</li> </ul> </li></ul>	<p>Olaparyb był dobrze tolerowany, zapewniając klinicznie skuteczną i ukierunkowaną opcję leczenia dla pacjentów.</p>



Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- większość pacjentów (n=240; 95,2%) miała zdarzenia niepożądane zaistniała w trakcie leczenia (TEAE). Większość TEAE miała stopień nasilenia 1 lub 2 według CTCAE: u 69 pacjentów (27,4%) odnotowano zdarzenie o maksymalnie 1 stopniu nasilenia; stopnia 2. u 107 pacjentów (42,5%); stopnia 3. u 61 pacjentów (24,2%) i stopnia 4. u 3 pacjentów (1,2%);</li> <li>- najczęstszymi TEAE dowolnego stopnia (występującymi u &gt; 20% pacjentów) były nudności, anemia, astenia, wymioty i zmęczenie. TEAE stopnia 2. lub wyższego zgłoszono u 71 pacjentów (28,2%); z nich 40 (56,3%) otrzymało transfuzję krwi;             <ul style="list-style-type: none"> <li>- żaden z pacjentów z niedokrwistością 1. stopnia (n=26) nie wymagał transfuzji krwi;</li> </ul> </li> <li>- TEAE stopnia 3. lub wyższego zgłoszono u 64 pacjentów (25,4%). TEAE stopnia 3. lub wyższego występujące u co najmniej 2% pacjentów to niedokrwistość (n=33; 13,1%) i neutropenia (n=11; 4,4%);</li> <li>- poważne TEAE dowolnego stopnia wystąpiły u 28 pacjentów (11,1%): niedokrwistość (n=7; 2,8%), gorączka neutropeniczna (n=2; 0,8%) i wymioty (n=2; 0,8%);             <ul style="list-style-type: none"> <li>- żadne TEAE nie doprowadziło do zgonu;</li> <li>- 11 pacjentów (4,4%) przerwało leczenie z powodu TEAE;</li> </ul> </li> <li>- 7 pacjentów (2,8%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych stanowiących przedmiot szczególnego zainteresowania, takich jak: rak pęcherza moczowego in situ (stadium 0; n=1), nowotwór wyrostka robaczkowego (n=1), rak trzustki (n=1) i zapalenie płuc (n=4). Wszystkie zdarzenia niepożądane związane z zapaleniem płuc miały stopień 2 lub niższy; jeden przypadek doprowadził do przerwania leczenia olaparybem. Nie zgłoszono żadnych przypadków MDS ani AML.</li> </ul>	
<b>Meisner i wsp. 2018 [39]</b>	
<p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, w którym oceniano oceniano skuteczność monoterapii olaparybem u pacjentów z HER2-ujemnym przerzutowym rakiem piersi z mutacją w linii germinalnej <i>BRCA</i> lub mutacją <i>BRCA</i> w obrębie zmiany chorobowej. Podczas badania przeanalizowano retrospektywnie karty pacjentów, z przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali <math>\geq 2</math> linie chemioterapii, poddanych analizie genetycznej i genomicznej. Celem tej analizy było określenie stosunku PFS2/PFS1.</p> <p style="text-align: center;"><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ogółem 19 z 319 (6%) leczono olaparybem w przerzutowym raku piersi z germinalnymi mutacjami w <i>BRCA</i> lub z mutacjami <i>BRCA</i> w obrębie zmian chorobowych. Łącznie u 12 z 19 pacjentów (63,0%) wskaźnik PFS wynosił <math>\geq 1,3</math>, z 95% CI: 0,7 - 3). Dziewięć z 12 (75,0%) pacjentów z mutacjami <i>BRCA</i> w obrębie zmian chorobowych miało podwyższony wskaźnik PFS;             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6-miesięczny PFS wyniósł 69,4% (95% CI: 40% - 86,4%);</li> <li>- 6-miesięczny OS wyniósł 88,8% (95% CI: 62,1% - 97,1%). Nie odnotowano 3. i 4. stopnia toksyczności.</li> </ul> </li> </ul> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nie odnotowano 3. i 4. stopnia toksyczności</li> </ul>	<p>Monoterapia olaparybem spowodowała statystycznie istotny wzrost PFS u prawie 2/3 (63,0%) wcześniej intensywnie leczonych pacjentów z przerzutowym rakiem piersi z mutacjami <i>BRCA</i>.</p>
<b>Wang i wsp. 2022 [35]</b>	
<p>W 2011 roku u 40-letniej kobiety rozpoznano TNBC z pT2N0M0 w prawej piersi, a po około 3 latach pojawił się nowy nieregularny guzek mniejszy w lewej piersi, który również został zdiagnozowany jako TNBC. W 2017 roku tomografia komputerowa wykazała przerzuty TNBC do płuc i mózgu. Przeprowadzono sekwencjonowanie nowej generacji (NGS) na próbce przerzutów do płuc, a wyniki wykazały niedobór rekombinacji homologicznej (HRD=67), dużą delecję eksonu 2 w linii zarodkowej w <i>BRCA1</i>, nową rearanżacją somatyczną <i>BRCA2-STARD13</i> i utratę liczby kopii <i>RAD51</i>.</p> <p>Od września 2017 roku pacjentka leczona była olaparybem. Do dnia zgłoszenia tego przypadku pacjent był poddawany regularnej obserwacji bez nawrotu choroby.</p>	<p>Pierwszy przypadek pacjenta z TNBC z przerzutami do płuc i mózgu z połączoną dużą rearanżacją w linii zarodkowej i somatycznej oraz wysokim wynikiem HRD, który osiągnął</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa	Wnioski
	długoterminową korzyść z monoterapii olaparybem.
<b>Exman i wsp. 2019 [36]</b>	
<p>Opis przypadku 48-letniej kobiety, ze zdiagnozowanym lewostronnym rakiem przewodowym in situ, leczoną za pomocą lumpektomii, napromieniania i 5 lat tamoksyfenem. W wieku 62 lat zgłosiła się ponownie z anatomicznymi zniekształceniami lewej brodawki sutkowej. Badania obrazowe wykazały zmianę o wymiarach 1,5 × 0,8 × 1,1 cm, a biopsja rdzeniowa pod kontrolą USG wykazała inwazyjnego raka zrazikowego III stopnia ze znacznym naciekiem okołonerwowym. Po początkowym ujemnym zaawansowaniu ogólnoustrojowym pacjentka otrzymywała standardową chemioterapię uzupełniającą z dokсорubicyną i cyklofosfamidem o dużej dawce i paklitaksel rozpoczynający się miesiąc po zabiegu, a następnie po mastektomii i napromienianiu pach. Rozpoczęła także uzupełniającą terapię hormonalną anastrozolem, którą przerwano po potwierdzeniu przerzutów. Jedenaście miesięcy po zakończeniu leczenia uzupełniającego u pacjentki wystąpiły trudności z koncentracją wzroku, brak równowagi i łagodny ból głowy. U pacjentki zdiagnozowano raka opon mózgowo-rdzeniowych.</p> <p>Pacjentka rozpoczęła przyjmowanie olaparybu w dawce 300 mg dwa razy dziennie z dobrą tolerancją. Po 4 tygodniach leczenia olaparybem ustąpiły bóle głowy, zaburzenia równowagi i objawy wzrokowe. Nie zaobserwowano działań niepożądanych związanych z olaparybem.</p>	<p>Niniejszy przypadek potwierdza potencjalną rolę inhibitorów PARP w leczeniu raka opon mózgowo-rdzeniowych i innych przerzutów raka piersi do OUN u pacjentek z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA</i>.</p>
<b>Moiseyenko i wsp. 2018 [37]</b>	
<p>Opis 28-letniej pacjentki, u której rozpoznano inwazyjnego raka przewodowego piersi lewej. Przeszła cztery cykle standardowej terapii neoadjuwantowej, co spowodowało częściową odpowiedź kliniczną. U pacjentki doszło do wznowy miejscowej guza zaraz po zakończeniu uzupełniającego leczenia systemowego. Nawrotowy guzek wycięto i zastosowano leczenie radiologiczne. Po siedmiu miesiącach leczenia tamoksyfenem pacjentka przeszła na eksemestan, który okazał się skuteczny przez okres dwóch lat, ponieważ doszło do pojawienia się licznych przerzutów do kości, węzłów chłonnych i tkanek miękkich. Kontynuację leczenia eksemestanem uzupełniono o hamowanie mTOR (ewerolimus) oraz podawanie bisfosfonianów (kwas kłodronowy). Terapia ta trwała przez pięć miesięcy. Pacjentce zaproponowano kompleksowe badanie linii zarodkowej <i>BRCA1/2</i>, i ujawniono delecję eksonów 1-18 genu <i>BRCA2</i>. Do leczenia wybrano cyklofosfamid i metotreksat, jednak stan chorej błyskawicznie się pogarszał.</p> <p>Biorąc pod uwagę stan zagrożenia życia chorej i przeciwwskazania do standardowej chemioterapii, podawano olaparyb w dawce 300 mg/2 razy dziennie. Już po tygodniu leczenia olaparybem ustąpiły objawy niewydolności wątroby i nerek, a wyniki analiz biochemicznych i komórkowych krwi wróciły do normy pod koniec drugiego tygodnia terapii.</p>	<p>Olaparyb spowodował szybką i wyraźną odpowiedź pacjentki z rakiem piersi z dużą rearanżacją genu <i>BRCA2</i>.</p>
<b>Silva i wsp. 2022 [38]</b>	
<p>40-letnia kobieta rasy kaukaskiej z rodzinnym wywiadem raka trzustki i żołądka, została skierowana na wizytę do chirurga ogólnego po tym, jak USG piersi wykazało podejrzaną zmianę guzkową ze zwapnieniami wewnętrznymi w dolnym zewnętrznym kwadrancie lewej piersi w 2012 r. Mikrobiopsja piersi i pach pod kontrolą USG wykazała obecność inwazyjnego raka przewodowego bez specjalnego typu receptora hormonalnego i HER2-ujemnego. Tomografia komputerowa klatki piersiowej i jamy brzusznej oraz scyntygrafia kości wykluczyły przerzuty.</p> <p>W maju 2012 roku wykonano zmodyfikowaną radykalną lewostronną mastektomię z raportem anatomopatologicznym wykazującym obecność inwazyjnego raka przewodowego z dodatnimi receptorami hormonalnymi, statusem HER2-ujemnym, oraz wskaźnik proliferacyjny (Ki67) 18% – pT2N2M0 według 8. edycji <i>American Joint Committee on Cancer</i>. Po operacji pacjentka otrzymała uzupełniającą chemioterapię w postaci trzech cykli fluorouracylu (500 mg/m<sup>2</sup> pc<sup>2</sup>), epirubicyna (100 mg/m<sup>2</sup>) i cyklofosfamid (500 mg/m<sup>2</sup>), plus trzy cykle docetakselu 100 mg/m<sup>2</sup>, fluorouracylu, epirubicyny i cyklofosfamidu plus docetaksel, uzupełniającą radioterapię oraz adjuwantową terapię hormonalną z zastosowaniem tamoksyfenu i analogu hormonu uwalniającego ludzki hormon luteinizujący. W marcu 2015 r., po skargach na narastającą astenię i duszność, tomografia komputerowa klatki piersiowej (TK) wykazała obecność wielu obustronnych mikroguzków w płucach, wskazujących na przerzuty do płuc. W związku z progresją choroby zawieszono adjuwantową terapię hormonalną i rozpoczęto hormonoterapię pierwszego rzutu z przerzutami fulwestrantem.</p>	<p>Po siedmiu cyklach olaparybu w dawce 300 mg dwa razy dziennie stan pacjentki był stabilny, bez istotnych zdarzeń niepożądanych.</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa	Wnioski
<p>Leczenie hormonalne zmieniono na inhibitor aromatazy plus analog hormonu uwalniającego ludzki hormon luteinizujący związany z bifosfonianami do stycznia 2020 r. Po 4 latach stabilnej choroby tomografia komputerowa klatki piersiowej i miednicy wykazała progresję przerzutowania na płucach a testy genetyczne wykazały obecność mutacji germinalnych <i>BRAC2</i>. Zaproponowano paliatywną chemioterapię docetakselem z trastuzumabem i pertuzumabem po uzyskaniu zgody zespołu wielodyscyplinarnego. Po sześciu cyklach leczenia docetakselem z trastuzumabem i pertuzumabem w przypadku stabilnej choroby, w czerwcu 2020 r. rozpoczęto leczenie podtrzymujące trastuzumabem z pertuzumabem i letrozolem. Po sześciu cyklach ponowna ocena wykazała progresję płuc i kości. Chemioterapię paliatywną zmieniono na Ado-trastuzumab emtanzyna (TDM-1), z progresją płuc i zwojów po czterech cyklach. Zaproponowano monoterapię karboplatyną, jednak po czterech cyklach monoterapii ponowna ocena wykazała progresję płuc i kości pomimo stabilizacji choroby zwojowej w 2021 r. Po uzyskaniu pełnej zgody organów regulacyjnych pacjentce w lipcu 2021 roku podawano olaparyb (300 mg) dwa razy dziennie.</p>	

PFS – czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression-free survival*); OS – przeżycie całkowite (ang. *Overall survival*); CRR - wskaźnik odpowiedzi klinicznej; DoCR - czas trwania odpowiedzi klinicznej; TFST - czas do pierwszego kolejnego leczenia lub zgonu; TDT - czas do przerwania leczenia lub zgonu; TEAE - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; HRD - niedobór rekombinacji homologicznej; NGS - sekwencjonowanie nowej generacji.

## 14.6. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU

Dodatkową analizę bezpieczeństwa olaparybu przeprowadzono w oparciu o dane z ChPL Lynparza® [63], streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [64], ulotki informacyjnej dla produktu leczniczego Lynparza® zamieszczonej na stronie agencji FDA [65], a także danych ze strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [66].

Dodatkowo, na stronie *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [66] 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) [63]**

#### **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 lub samoustępujących.

W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza® w monoterapii najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były ( $\geq 10\%$ ): nudności, uczucie zmęczenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie, ból głowy, neutropenii, kaszel, zaburzenia smaku, leukopenia, zawroty głowy, duszność i , niestrawność.

Działania niepożądane stopnia  $\geq 3$ . występujące u  $>2\%$  pacjentów obejmowały niedokrwistość (15,0%), neutropenię (5,0%), uczucie zmęczenia/astenię (4,2%), leukopenię (2,5%) i małopłytkowość (2,1%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i/lub zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (16,0%), nudności (7,0%), wymioty (6,0%), uczucie zmęczenia/astenia (6,0%), i neutropenia (6%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,8%), nudności (1,0%), uczucie zmęczenia/astenia (0,9%), małopłytkowość (0,7%), neutropenia (0,6%) i wymioty (0,5%).

Gdy produkt Lynparza® stosowano w skojarzeniu z bewacyzumabem profil bezpieczeństwa na ogół jest spójny z profilem bezpieczeństwa poszczególnych terapii. Zdarzenia niepożądane doprowadziły do

przerwania podawania i/lub zmniejszenia dawki olaparybu u 57,0% pacjentów, gdy lek był stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz do definitywnego zakończenia leczenia olaparybem/bewacyzumabem i placebo/bewacyzumabem odpowiednio u 20,0% i 6,0% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania i/lub zmniejszenia dawki to niedokrwistość (22,0%), nudności (10,0%) oraz uczucie zmęczenia/astenia (5,0%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do definitywnego zakończenia leczenia to niedokrwistość (3,6%), nudności (3,4%) i uczucie zmęczenia/astenia (1,5%).

Profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych pochodzących od 4 098 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 ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 56. Działania niepożądane, które raportowano u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza® (olaparyb) w trakcie badań klinicznych [63].**

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE	Częstość występowania działania niepożądanego o stopniu nasilenia 3. lub większym wg CTCAE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	<b>Niezbyt często</b> Zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa <sup>a</sup>	<b>Niezbyt często</b> Zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	<b>Bardzo często</b> Niedokrwistość <sup>a</sup> , neutropenia <sup>a</sup> , leukopenia <sup>a</sup> <b>Często</b> Limfopenia <sup>a</sup> , małopłytkowość <sup>a</sup>	<b>Bardzo często</b> Niedokrwistość <sup>a</sup> <b>Często</b> Neutropenia <sup>a</sup> , małopłytkowość <sup>a</sup> , leukopenia <sup>a</sup> , limfopenia <sup>a</sup>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	<b>Niezbyt często</b> Nadwrażliwość <sup>a</sup> <b>Rzadko</b> Obrzęk naczynioruchowy*	<b>Rzadko</b> Nadwrażliwość <sup>a</sup>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	<b>Bardzo często</b> Zmniejszenie łaknienia	<b>Niezbyt często</b> Zmniejszenie łaknienia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<b>Bardzo często</b> Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku <sup>a</sup>	<b>Niezbyt często</b> Zawroty głowy, ból głowy

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 układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<b>Bardzo często</b> Kaszel <sup>a</sup> , duszność <sup>a</sup>	<b>Często</b> Duszność <sup>a</sup> <b>Niezbyt często</b> Kaszel <sup>a</sup>
Zaburzenia żołądka i jelit	<b>Bardzo często</b> Wymioty, biegunka, nudności, niestrawność <b>Często</b> Zapalenie jamy ustnej <sup>a</sup> , ból w nadbrzuszu	<b>Często</b> Wymioty, nudności <b>Niezbyt często</b> Biegunka, zapalenie jamy ustnej <sup>a</sup> <b>Rzadko</b> Niestrawność, ból w nadbrzuszu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<b>Często</b> Wysypka <sup>a</sup> <b>Niebyt często</b> Zapalenie skóry <sup>a</sup> <b>Rzadko</b> Rumień guzowaty	<b>Niezbyt często</b> Wysypka <sup>a</sup> <b>Rzadko</b> Zapalenie skóry <sup>a</sup>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<b>Bardzo często</b> Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)	<b>Często</b> Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)
Badania diagnostyczne	<b>Często</b> Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi <b>Niezbyt często</b> Zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych	<b>Rzadko</b> Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

<sup>a</sup> MDS/AML obejmuje preferowane terminy oznaczające ostrą białaczkę szpikową, zespół mielodysplastyczny i (przewlekłą) białaczkę szpikową. Niedokrwistość obejmuje preferowane terminy oznaczające niedokrwistość, niedokrwistość makrocytarną, erytropenię, zmniejszenie wartości hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość normocytową i zmniejszenie liczby czerwonych krwinek. Neutropenia obejmuje preferowane terminy oznaczające gorączkę neutropeniczną, neutropenię, zakażenie neutropeniczne, posocznicę neutropeniczną i zmniejszenie liczby neutrofilów. Małopłytkowość obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość. Leukopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek. Limfopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby limfocytów i limfopenię. Nadwrażliwość obejmuje preferowane terminy oznaczające nadwrażliwość na lek i nadwrażliwość. Zaburzenia smaku obejmują preferowane terminy oznaczające upośledzenie odczuwania smaku i zaburzenia smaku. Kaszel obejmuje preferowane terminy oznaczające kaszel i kaszel z odkrztuszeniem. Duszność obejmuje preferowane terminy oznaczające duszność i duszność wysiłkową. Zapalenie jamy ustnej obejmuje preferowane terminy oznaczające aftę, owrzodzenie jamy ustnej i zapalenie jamy ustnej. Wysypka obejmuje preferowane terminy oznaczające rumień, wysypkę złuszczącą, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową i wysypkę ze świądem. Zapalenie skóry obejmuje preferowane terminy oznaczające zapalenie skóry i alergiczne zapalenie skóry.

\* 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  $\geq 3$  według CTCAE w badaniach klinicznych. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości wyniosła około 4 tygodnie (około 7 tygodni w przypadku zdarzeń stopnia  $\geq 3$  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 35,0% (15,0% stopnia  $\geq 3$  wg CTCAE), a częstość przerwania podawania leku, zmniejszenia dawki i zakończenia leczenia z powodu niedokrwistości wyniosła odpowiednio 16,0%, 11,0% i 2,1%; 17,0% 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  $\geq 2$  stopnie według CTCAE od wartości początkowych wyniosła 21,0% w przypadku hemoglobiny, 17,0% w przypadku bezwzględnej liczby neutrofilów, 5% w przypadku płytek krwi, 26,0% w przypadku limfocytów i 19,0% 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 68,0%. 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.

#### *Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa*

MDS/AML to ciężkie działania niepożądane, które występowały niezbyt często w monoterapii dawką terapeutyczną w ramach badań klinicznych, we wszystkich wskazaniach (0,8%). Częstość występowania wyniosła 0,5%, z uwzględnieniem zdarzeń zgłaszanych w długookresowej obserwacji bezpieczeństwa (częstość obliczona w oparciu o całkowitą populację oceny bezpieczeństwa składającą się z 17 923 pacjentów narażonych na co najmniej jedną dawkę olaparybu w postaci doustnej podawaną w badaniach klinicznych). 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 większości zgłoszenia te dotyczyły nosicieli mutacji germinalnej 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 1,2%). U niektórych pacjentów stwierdzano wcześniejsze występowanie nowotworu złośliwego lub dysplazji szpiku kostnego w wywiadzie.

Wśród pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z BRCAm, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwie linie chemioterapii związkami platyny i którzy otrzymywali badane leczenie do czasu progresji choroby (badanie SOLO2, z leczeniem olaparybem przez  $\geq 2$  lata u 45% pacjentów) częstość występowania MDS/AML wyniosła 8,0% w grupie pacjentów otrzymujących olaparyb i 4,0% w grupie pacjentów otrzymujących placebo w okresie obserwacji trwającej do 5 lat. W grupie otrzymującej olaparyb 9 z 16 przypadków MDS/AML wystąpiło po zakończeniu leczenia olaparybem w okresie

obserwacji przeżycia. Częstość występowania MDS/AML obserwowano w kontekście wydłużenia przeżycia całkowitego w grupie otrzymującej olaparyb i późnego początku MDS/AML. Ryzyko wystąpienia MDS/AML pozostaje na poziomie < 1,5% w 5-letnim okresie obserwacji w terapii pierwszej linii, gdy leczenie podtrzymujące olaparybem jest podawane po jednej linii chemioterapii związkami platyny przez okres 2 lat (1,2% w badaniu SOLO1 i 0,7% w badaniu PAOLA-1).

#### *Inne wyniki badań laboratoryjnych*

W badaniach klinicznych z produktem Lynparza® częstość występowania zmian (zwiększenia) stężenia kreatyniny we krwi stopnia  $\geq 2$  według CTCAE względem wartości początkowych wyniosła około 11,0%. Dane z kontrolowanego placebo badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby wykazały, że mediana zwiększenia tego stężenia wyniosła do 23,0% względem wartości początkowych i pozostawała stała w miarę upływu czasu, powracając do wartości początkowych po zakończeniu leczenia i bez widocznych następstw klinicznych. U 90,0% pacjentów stężenie kreatyniny odpowiadało stopniowi 0 według CTCAE przed rozpoczęciem badania, a u 10,0% 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 wcześnie, 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 (77,0% w grupie otrzymującej olaparyb, 38,0% w grupie placebo), wymiotów (40,0% w grupie otrzymującej olaparyb, 15,0% w grupie placebo), biegunki (34,0% w grupie otrzymującej olaparyb, 25,0% w grupie placebo) i niestrawności (17,0% w grupie otrzymującej olaparyb, 12,0% 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 14,0% i 4,0% 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.

#### 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%, przy czym częstość występowania była większa u pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z *BRCAm*, którzy wcześniej otrzymywali co najmniej dwie linie chemioterapii opartej na związkach platyny i byli poddani obserwacji przez okres do 5 lata. Większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania terapii olaparybem u pacjentów, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od <6 miesięcy do >4 lat. W przypadku podejrzenia MDS/AML pacjenta należy skierować do hematologa w celu wykonania dalszych badań, w tym analizy szpiku kostnego i pobrania krwi do badań cytogenetycznych. Jeśli po wykonaniu badań w kierunku długotrwałej toksyczności hematologicznej diagnoza MDS/AML zostanie potwierdzona, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza i wdrożenie u pacjenta odpowiedniego leczenia.

#### *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 300 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

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®.

### *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 [63].

### **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 [63].

## **Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) [64]**

Na stronach internetowych agencji EMA odnaleziono streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb), zaktualizowane w maju 2022 roku.

W dokumencie podsumowano ryzyko związane ze stosowaniem preparatu Lynparza® dostępnego w postaci tabletek (100 i 150 mg) oraz kapsułek (50 mg) stosowanego w przypadku:

- kontynuacji leczenia po początkowym leczeniu raków jajników o wysokim stopniu złośliwości (szybko rosnących), jajowodów (łączyjących jajniki z macicą) i otrzewnej (błona wyściełająca jamę brzuszną) w przypadku:
  - kobiet, u których nastąpił nawrót nowotworu (nawrót) po poprzednim leczeniu i u których chemioterapia oparta na platynie zmniejszyła lub wyeliminowała nowotwór;
  - kobiet, u których niedawno zdiagnozowano zaawansowanego raka z mutacjami (zmianami) w jednym lub obu genach znanych jako *BRCA1* i *BRCA2*, które były leczone chemioterapią opartą na platynie i u których to leczenie zmniejszyło lub wyeliminowało nowotwór;
  - kobiet z zaawansowanym nowotworem HRD-dodatnim (niedobór rekombinacji homologicznej; gdzie jeden z mechanizmów naprawy uszkodzonego DNA nie działa, co może być spowodowane defektem niektórych genów, takich jak *BRCA1* i *BRCA2*) i u których chemioterapia oparta na platynie a bewacyzumab zmniejszył lub zniwelował raka;
- leczenia raka piersi HER2-ujemnego u pacjentek z mutacjami w genach *BRCA1* lub *BRCA2*, gdy rak:
  - nie rozprzestrzenił się na inne części ciała po chemioterapii podanej przed lub po operacji (wczesny rak piersi), ale istnieje duże ryzyko nawrotu raka;
  - rozprzestrzenił się poza pierwotną lokalizację po leczeniu niektórymi lekami na raka piersi, które przestały działać lub były nieodpowiednie;
- kontynuacji leczenia raka trzustki u pacjentów z mutacjami w genach *BRCA1* lub *BRCA2*, czyli z przerzutami (rozprzestrzenił się na inne części ciała) i nie uległy pogorszeniu po co najmniej 4 miesiącach chemioterapii opartej na platynie;
- raka gruczołu krokowego z przerzutami u mężczyzn z mutacjami w genach *BRCA1* lub *BRCA2*, u których leczenie zachowawcze lub chirurgiczne w celu obniżenia poziomu testosteronu (kastacja) nie przyniosło skutku i u których rak uległ pogorszeniu po leczeniu innymi lekami na raka prostaty, w tym nowym środkiem hormonalnym.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Lynparza® tj. mogące wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów to: nudności (mdłości), zmęczenie, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszenie apetytu, ból głowy, neutropenia (niski poziom neutrofilów), kaszel, zaburzenia smaku (zaburzenia smaku), leukopenia (niski poziom białych krwinek), zawroty głowy, duszność (trudności w oddychaniu) i niestrawność (zgaga).

Najczęstsze poważne działania niepożądane tj. mogące wystąpić częściej niż u 2 na 100 pacjentów to mała liczba krwinek, mała liczba neutrofilii, zmęczenie, mała liczba białych krwinek i małopłytkowość (mała liczba płytek krwi).

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

Rokowanie u pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej oraz z rakiem piersi HER2-ujemnym, rakiem trzustki z mutacjami *BRCA* lub rakiem prostaty z mutacjami *BRCA*, u których nastąpił rozsiew jest złe. Lek Lynparza może wydłużyć czas życia tych pacjentów bez nasilenia się choroby. W przypadku raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej Lynparza może również opóźnić konieczność zastosowania kolejnego cyklu chemioterapii związkami platyny. 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 [64].

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) [65]**

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 (60,0%), zmęczenie (55,0%), anemia (36,0%), wymioty (32,0%), biegunka (24,0%), zmniejszenie apetytu (22,0%), ból głowy (16,0%), zaburzenia smaku (15,0%), kaszel (15,0%), neutropenia (14,0%), duszność (14,0%), zawroty głowy (12,0%), niestrawność (12,0%), leukopenia (11,0%), trombocytopenia (10,0%);
- 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 (MDS) i ostrej białaczki szpikowej (AML), których wystąpienie raportowano u około 1,5% pacjentów (43/2901) otrzymujących olaparyb w monoterapii, a u 51,0% z nich leczenie zakończyło się zgonem (22/43). Mediana czasu trwania leczenia produktem Lynparza u pacjentów, u których rozwinął się MDS/AML, wynosiła 2 lata (zakres: od <6 miesięcy do > 10 lat). Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej chemioterapię z użyciem związków platyny i (lub) innych środków uszkadzających DNA, w tym radioterapię;
- zapalenia płuc, w tym przypadki zakończone zgonem, występowało z częstością 0,8% pacjentów (24/2901). 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;
- olaparyb stosowany u kobiet w ciąży może powodować uszkodzenie płodu, co wnioskuje się na podstawie jego mechanizmu działania oraz obserwacji u zwierząt. W badaniu reprodukcji na zwierzętach podawanie olaparybu ciężarnym szczurom w okresie organogenezy powodowało teratogenność i toksyczność dla zarodka i płodu przy ekspozycji mniejszej niż u pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 300 mg dla ludzi dwa razy na dobę. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. W oparciu o wyniki badań toksyczności genetycznej i reprodukcji na zwierzętach należy zalecić pacjentom płci męskiej mającym partnerki w wieku rozrodczym lub będącym w ciąży, aby stosowali skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza;
- żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych, w tym zatorowości płucnej, co obserwowano u 7,0% pacjentów z opornym na kastrację przerzutowym rakiem prostaty, którzy otrzymywali produkt Lynparza w połączeniu z terapią deprywacji androgenów (ADT), w porównaniu do 3,1% pacjentów otrzymujących enzalutamid lub abirateron w połączeniu z ADT w badaniu PROfound. U pacjentów otrzymujących Lynparza i ADT częstość występowania zatorowości płucnej wynosiła 6,0% w porównaniu z 0,8% pacjentów leczonych ADT plus enzalutamidem lub abirateronem. Konieczna jest obserwacja pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej. [65].

Dane przedstawione we fragmencie o ostrzeżeniach i środkach ostrożności, odzwierciedlają ekspozycję na produkt Lynparza® w ramach badań klinicznych, stosowany u 2 901 pacjentów, w tym u 2 135 pacjentów narażonych na dawkę 300 mg w postaci tabletek przyjmowanych dwa razy na dobę i u 766 pacjentów narażonych na dawkę 400 mg w postaci kapsułek dwa razy na dobę. W ww. badaniach, z których dane uwzględniono w łącznej analizie bezpieczeństwa, 56,0% pacjentów stosowało olaparyb przez okres co najmniej 6 miesięcy, a 28,0% - 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 [65].

#### **Dane z Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [66]**

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 15 listopada 2022 roku zgłoszono bezpośrednio 20 raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania olaparybu, w tym 10 dotyczące poważanych (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych. Raporty dotyczyły 17 kobiet (85,0%) i 3 mężczyzn (15,0%), najczęściej były zgłaszane w grupie wiekowej obejmującej 51,0-60,0 lat (50,0%) i 61,0-70,0 lat (20,0%). Największą liczbę raportów odnotowano po roku 2021.

Zestawienie zgłoszonych działań/zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 57. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem olaparybu, zgłoszone bezpośrednio do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 15 listopada 2022 [66].**

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
<b>Zaburzenia krwi i układu limfatycznego:</b> niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość normocytarna, pancytopenia, małopłytkowość	6
<b>Zaburzenia układu pokarmowego:</b> zapalenie trzustki, nudności	3
<b>Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania:</b> ucieplenie/zapalenie/ból/rumień/obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, złe samopoczucie, zmęczenie	10
<b>Badania laboratoryjne:</b> zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby retikulocytów, wzrost stężenia leku we krwi	3
<b>Metabolizm i odżywianie:</b> hipokaliemia, hipomagnezemia	2
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej:</b> zapalenie wielostawowe, ból stawów/mięśni	6
<b>Nowotwory:</b> zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka, ostra białaczka szpikowa	6
<b>Zaburzenia układu nerwowego:</b> zawroty głowy, zespół Guillana-Barra, przeczulica, neuropatia obwodowa, pierwotny ból głowy związany z aktywnością seksualną	6
<b>Drogi nerkowe i moczowe:</b> niewydolność nerek	1



---

Podsumowując, do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania olaparybu niezależnie od dawki oraz wskazania należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (10), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej (6), nowotwory (6), zaburzenia układu nerwowego (6) i zaburzenia krwi i układu limfatycznego (6).

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



## 14.7. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono metody przeprowadzania oraz wyniki i wnioski z trzech zidentyfikowanych opracowań wtórnych bez meta-analizy: Marsh i wsp. 2019 [40], McGahan i wsp. 2017 [41] i Burstein i wsp. 2021 [42]. Zidentyfikowano wszystkie badania pierwotne uwzględnione w ww. opracowaniach, spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej.

**Tabela 58. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie olaparybu w populacji pacjentów z rakiem piersi.**

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<b>Przeglądy systematyczne bez meta-analizy</b>			
<p><b>Marsh i wsp. 2019 [40]</b></p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR 2: niska.</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> zsyntetyzowanie badań klinicznych dotyczących olaparybu jako terapii pacjentów z rakiem piersi z mutacjami w <i>BRCA</i>, ustalenie aktualnej skuteczności olaparybu w leczeniu tych pacjentów.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci chorujący na raka piersi, z mutacjami w <i>BRCA</i>, niezależnie od pochodzenia z linii zarodkowej czy somatycznej.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - baza danych <i>PRIMO</i> przeszukuje 179 baz danych, w tym 43 bazy danych w ramach <i>Nursing and Medicine</i>, które obejmują podstawowe bazy danych, takie jak <i>CINAHL</i>, <i>MEDLINE</i>, <i>Royal College of Nursing (RCN)</i>, <i>Cochrane Library</i>, <i>Joanna Briggs Institute (JBI)</i>, <i>CRD</i>, <i>Intenurse</i>, <i>Embase</i>, <i>Google Scholar</i>, <i>PubMed</i>; - specjalistyczne bazy danych (<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)</i>), biblioteki <i>Cochrane</i>, <i>Instytutu Joanny Briggs (JBI)</i>, strony internetowej <i>National Health Service (NHS)</i> oraz badań klinicznych w Wielkiej Brytanii).</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - artykuły w języku angielskim na temat pacjentów z rakiem piersi z mutacjami <i>BRCA</i> leczonych olaparybem,</p>	<p><u>Sześć badań przedstawionych w tym przeglądzie ma charakter eksperymentalny, a jedno jest długoterminowym studium przypadku.</u></p> <p><u>Kluczowe wnioski z opracowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- skuteczność kliniczną mierzono we wszystkich badaniach w tym przeglądzie jako wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR). Mimo że ORR waha się od zerowej odpowiedzi do 71,0%, ogólna korzyść kliniczna ze stosowania olaparybu wydaje się być większa i dłuższa u nosicieli mutacji <i>BRCA</i>;</li> <li>- w porównaniu ze standardową chemioterapią olaparyb wykazał lepszą skuteczność kliniczną. ORR w kohorcie olaparybu podwoił się (59,9% w porównaniu z 28,8%), a CR zaobserwowano w 9,0% grupie olaparybu w porównaniu z zaledwie 1,5% w grupie chemioterapii standardowej. Dalsze zachęcające wyniki pokazują redukcję guza o -45,1% w ramieniu olaparybu w porównaniu do 14,8% w ramieniu terapii standardowej;</li> <li>- długotrwała monoterapia wykazała dobre wyniki. Jedno z badań zaraportowało, że 43% wszystkich pacjentów nadal brało udział w badaniu w momencie odcięcia danych, w tym 4 pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu przez ponad 2 lata – 43,0% z CR, 22,0% PR i 29,0% SD. Tylko 5,0% pacjentów wykazywało PD;</li> <li>- wskaźniki korzyści klinicznej wynosiły 69% u pacjentów wrażliwych na platynę, 45% u pacjentów opornych na platynę i 23% u pacjentów opornych na platynę, co sugeruje związek między opornością na platynę a odpowiedzią na olaparyb;</li> <li>- pomimo wystąpienia AE stopnia 1-2 u większości pacjentów i 40-50% wszystkich pacjentów dotkniętych AE stopnia 3 we wszystkich badaniach dotyczących monoterapii olaparybem w tym przeglądzie, lek był ogólnie dobrze tolerowany, powodując głównie łagodne objawy toksyczności, takie jak nudności, wymioty, zmęczenie, ból głowy, kaszel i niewielką częstość występowania mielosupresji. W żadnym badaniu nie zaobserwowano wtórnych nowotworów złośliwych w wyniku przyjmowania leku. Toksyczność nie różniła się w zależności od statusu <i>BRCA</i> w linii zarodkowej tych pacjentów, z wyjątkiem długoterminowego badania bezpieczeństwa, w którym pacjenci z <i>BRCA2m</i> mieli 100% CR (ale jest to tylko trzech pacjentów, więc może to być przypadkowe).</li> </ul>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych oraz materiały konferencyjne, skupiające się na efekcie klinicznym.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badania nie dotyczące raka piersi, mutacjach <i>BRCA</i> lub PARPi innych niż olaparyb;</li> <li>- badania przedkliniczne;</li> <li>- badania niekoncentrujące się na skuteczności klinicznej.</li> </ul> <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>olaparyb w dowolnym dawkowaniu, stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej.</p>	
<p><b>McGahan i wsp. 2017 [41]</b></p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska.</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przegląd skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania olaparybu.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci z mutacjami <i>BRCA</i> i HER2-ujemnym zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano Cochrane Library, CRD Database, Embase, Ovid Medline i PubMed do dnia 07.08.2017 r.;</li> <li>- po kontakcie z producentem uzyskano 6 referencji;</li> <li>- ręczne wyszukiwanie raportów FDA, badań skuteczności klinicznej, dokumentów z wytycznymi klinicznymi, dokumentów statystycznych i kosztowych;</li> <li>- Informacje o trwających badaniach zostały znalezione w witrynie clinicaltrials.gov i rejestrze badań klinicznych UE.</li> </ul> <p><u>Kryteria włączenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p>	<p>Po przeszukaniu baz danych zidentyfikowano 175 referencji, z czego do przeglądu zakwalifikowano 4.</p> <p><u>Kluczowe wnioski z opracowania:</u></p> <p><u>Badanie OlympiAD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w momencie analizy, zmarło 94 (45,9%) biorców olaparybu i 46 (47,4%) biorców chemioterapii. Mediana czasu do zgonu wyniosła 19,3 miesiąca w grupie olaparybu i 19,6 miesiąca w grupie chemioterapii; OS nie wykazał statystycznie istotnej różnicy między grupami (HR=0,90, 95% CI, 0,63 – 1,29; p=0,57). Jednak po pierwszym zdarzeniu progresji więcej pacjentów otrzymujących chemioterapię niż otrzymujących olaparyb otrzymywało leczenie PARPi, terapią opartą na platynie lub inną chemioterapią cytotoksyczną;</li> <li>- mediana PFS u pacjentów stosujących olaparyb wyniosła 7,0 miesięcy w porównaniu z 4,2 miesiąca w przypadku pacjentów otrzymujących chemioterapię;</li> <li>- mediana czasu do PFS2 lub zgonu po pierwszym zdarzeniu progresji wyniosła 13,2 miesiąca w grupie olaparybu i 9,3 miesiąca w grupie chemioterapii. W porównaniu z chemioterapią, olaparyb poprawił PFS2 w ocenie badacza (HR=0,57, 95% CI, 0,40 – 0,83; p=0,003);</li> <li>- obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 100 z 167 pacjentów z mierzalną chorobą w grupie olaparybu (ORR 59,9%, 95% CI, 52,0 – 67,4) i 19 z 66 pacjentów w grupie chemioterapii (ORR 28,8%, 95% CI, 18,3 – 41,3). Całkowitą odpowiedź zaobserwowano u 9,0% pacjentów z mierzalną chorobą w grupie olaparybu i 1,5% otrzymujących chemioterapię;</li> <li>- najczęstszymi nieprawidłowościami były niedokrwistość (40%), neutropenia (27%), zmniejszona liczba białych krwinek (16%), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (11%) i zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (9%). MDS/AML powodujące zgon wystąpiły u mniej niż 1,5% pacjentów;</li> <li>- mediana czasu do klinicznie znaczącej poprawy QoL nie została osiągnięta dla olaparybu i wyniosła 15,3 miesiąca dla chemoterapii.</li> </ul>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		danych.	<p><b>ICEBERG 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci otrzymujący maksymalną dawkę (kohorta 1, 400 mg/2 razy na dobę) mieli ORR: 41% (11/27, 95% CI, 25 – 59), a pacjenci otrzymujący 100 mg dwa razy na dobę (kohorta 2) mieli ORR: 22% (6/27, 95% CI, 11 – 41). Mediana czasu trwania obiektywnej odpowiedzi wyniosła 144 dni (zakres 92–393) w kohorcie 1 i 141 dni (55–175) w kohorcie 2;</li> <li>- mediana PFS wyniosła 5,7 miesiąca (95% CI, 4,6 – 7,4) dla kohorty 1 i 3,8 miesiąca (95% CI, 1,9 – 5,5) dla kohorty 2. Zdarzenia PFS zgłoszono u 96% (26/27) pacjentów w kohorcie 1 i 78% (21/27) w kohorcie 2;</li> <li>- najczęstsze zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w kohorcie 1 to zmęczenie (stopień 1 lub 2, 11 [41%]; stopień 3 lub 4, 4 [15%]), nudności (stopień 1 lub 2, 11 [41%]; stopień 3 lub 4, 4 [15%]), wymioty (stopień 1 lub 2, 3 [11%]; stopień 3 lub 4, 3 [11%]) i niedokrwistość (stopień 1 lub 2, 1 [4%]; stopień 3 lub 4, 3 [11%]). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi przyczynowo w kohorcie otrzymującej niższą dawkę były nudności (stopień 1 lub 2, 11 [41%]; brak stopnia 3 lub 4) oraz zmęczenie (stopień 1 lub 2, 7 [26%]; stopień 3 lub 4, 1 [4%]) [46].</li> </ul> <p><b>NCT00679783:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- żadna z pacjentek z rakiem piersi nie uzyskała obiektywnej odpowiedzi. Po 8 tygodniach wskaźnik kontroli choroby wyniósł 38% (95% CI, 22 – 57; 10/26); 70% (40–89; 7/10) w kohorcie z mutacją <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> i 19% (7–43; 3/16) w kohorcie bez mutacji;</li> <li>- PFS u pacjentek z mutacjami <i>BRCA</i> wyniósł 109 dni (95% CI, 53 – 168 dni), <i>BRCA</i> ujemny 54 dni (49–54 dni), a u wszystkich chorych na raka piersi 54 dni (51–106 dni);</li> <li>- najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem u chorych na raka piersi było zmęczenie (50%), nudności (62%), wymioty (35%) i zmniejszony apetyt (27%) [43].</li> </ul> <p><b>NCT01078662:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek odpowiedzi guza wyniósł odpowiednio 26,2% (78/298, 95% CI, 21,3 – 31,6) i 12,9% (8/62, 95% CI, 5,7 – 23,9) w przypadku raka piersi. Chorobę stabilną <math>\geq</math> 8 tygodni obserwowano u 42% (95% CI, 36,0 - 47,4), w tym odpowiednio 47% (95% CI, 34,0 – 59,9) chorych na raka piersi;</li> <li>- spośród 32 pacjentów z ER-dodatnim rakiem piersi 4 (12,5%, 95% CI, 3,5 – 29,0) wykazało odpowiedź guza na olaparyb, w porównaniu z czterema z 30 (13,3%, 95% CI, 3,8 – 30,7) osób z ER-negatywnym rak piersi;             <ul style="list-style-type: none"> <li>- OS wyniósł 11 miesięcy; 44,7% chorych na raka piersi żyło po 12 miesiącach;</li> </ul> </li> <li>- najczęstszymi AE były zmęczenie (48%), nudności (53%) i wymioty (34%). Poważne zdarzenia niepożądane (stopień <math>\geq</math>3) odnotowano u 25,8% chorych na raka piersi, głównie z powodu anemii (15%).</li> </ul>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p><b>Burstein i wsp. 2021 [42]</b></p> <p><b>Ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska.</b></p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Aktualizacja zaleceń dotyczących terapii systemowej ASCO w przypadku raka piersi z przerzutami z obecnością receptorów hormonalnych (HR).</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci z rakiem piersi z przerzutami i z obecnością receptorów hormonalnych.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - panel ekspertów przeszukał bazę danych PubMed w celu zidentyfikowania dodatkowych randomizowanych badań klinicznych (RCT), które dotyczyły trzech głównych pytań klinicznych aktualizacji.</p> <p>Wyszukiwarka PubMed (od 1 stycznia 2016 r. do 31 grudnia 2020 r.) przeprowadzona w celu zidentyfikowania publikacji opisujących badania dotyczące pytań klinicznych dała łącznie 265 abstraktów.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - randomizowane badania kliniczne III fazy; - meta-analizy lub analizy zbiorcze alpelisibu lub jednego z trzech inhibitorów CDK4/6.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - streszczenia, które nie zostały później opublikowane w recenzowanych czasopismach; - artykuły redakcyjne, komentarze, listy, artykuły prasowe, opisy przypadków lub recenzje narracyjne; - opublikowane w języku innym niż angielski.</p>	<p>Po przejrzaniu zidentyfikowanych streszczeń, 33 artykuły pełnotekstowe zostały wybrane do recenzji przez Panel Ekspertów, z czego 30 spełniły kryteria do kwalifikacji.</p> <p><u>Kluczowe wnioski z opracowania:</u></p> <p>- w badaniu SOLAR-1 dodanie alpelisibu przyniosło poprawę PFS, tendencję do poprawy OS u pacjentów z przerzutami trzewnymi oraz 8,5-miesięczne opóźnienie do chemioterapii. Jednak stosowanie alpelisibu wiąże się ze znaczną toksycznością, którą należy uważnie monitorować i leczyć. W badaniu SOLAR-1 pogorszenie Globalnego Stanu Zdrowia i Jakości Życia było podobne w grupie placebo i alpelisibu, z poprawą w najgorszej skali bólu w grupie otrzymującej alpelisib. 48 Jednak podskale objawów faworyzowały placebo ze względu na częste działania niepożądane obserwowane w przypadku alpelisibu, biegunkę, utratę apetytu, nudności lub wymioty i zmęczenie;</p> <p>- w badaniu OlympiAD analizy wykazały, że w porównaniu z chemioterapią z wyboru lekarza (TPC) nie było statystycznie istotnej poprawy OS w przypadku olaparybu: mediana OS wyniosła 19,3 miesiąca w przypadku olaparybu w porównaniu do 17,1 miesiąca w przypadku TPC (HR=0,90; 95%, CI 0,66 - 1,23; p=0,513). Profil bezpieczeństwa w analizie OS był porównywalny z profilem obserwowanym w analizie pierwotnej i nie było dowodów na skumulowaną toksyczność przy wydłużonej ekspozycji na olaparyb;</p> <p>- w badaniu EMBRACA mediana PFS w grupie otrzymującej talazoparyb była znacząco dłuższa niż w grupie otrzymującej standardową chemioterapię (8,6 miesiąca vs 5,6 miesiąca; HR=0,54; 95% CI, 0,41 - 0,71; p&lt;0,001). Korzyści zaobserwowano u pacjentów z potrójnie ujemnym lub ER-dodatnim rakiem piersi. W porównaniu ze standardową chemioterapią leczenie talazoparybem spowodowało znaczne opóźnienie wystąpienia klinicznie istotnego pogorszenia; w znaczącej poprawie globalnego stanu zdrowia – jakości życia; oraz poprawę wyniku w skali objawów piersi w stosunku do wartości wyjściowej. W końcowej analizie OS talazoparyb nie poprawiał znacząco OS w porównaniu ze standardową chemioterapią wybraną przez lekarza (HR=0,848, 95% CI 0,670 - 1,073; p=0,17). Mediana OS wyniosła 19,3 miesiąca po zastosowaniu talazoparybu (95% CI, 16,6 - 22,5 miesiąca) w porównaniu z 19,5 miesiąca (95% CI, 17,4 - 22,4 miesiąca) po chemioterapii, chociaż wyniki te zostały zakwestionowane przez istotne skrzyżowanie po progresji z placebo na inhibitor PARP. Zgodnie z pierwotną analizą częstość działań niepożądanych stopnia 3-4 wynosiła 69,6% wśród pacjentów, którzy otrzymywali talazoparyb i 64,3% wśród pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię. Analizy PRO wykazali pozytywny profil korzyści i ryzyka talazoparybu. Analizy te wykazały ogólną poprawę ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) w stosunku do wartości wyjściowej dla talazoparybu w porównaniu ze statystycznie istotnym pogorszeniem w przypadku chemioterapii wybranej przez lekarza (3,0 [95% CI 1,2 do 4,8] v -5,4 [95% CI -8,8 do -2,0]; między ramionami; p&lt;0,0001). Wystąpiło również statystycznie istotne większe opóźnienie w czasie do pogorszenia GHS/QoL na korzyść talazoparybu (współczynnik ryzyka, 0,38; 95% CI, 0,26 do 0,55).</p>

ORR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *Objective response rate*); PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *Progression-free survival*); CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *Complete response*); PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *Partial response*); AE – zdarzenia niepożądane (ang. *Adverse events*).

## 14.8. BADANIA W TOKU

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) zidentyfikowano 5 badań w toku: [43]-[47]. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Lynparza® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższymi ich charakterystykami i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

**Tabela 59. Charakterystyka badań klinicznych będących w toku, dotyczących zastosowania olaparybu w populacji pacjentów z rakiem piersi z mutacjami *BRCA1/2*.**

Ref.	Identyfikator/Tytuł/Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
[43]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02681562.</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Olaparib in Locally Advanced ER, PgR and HER2 Negative (Triple Negative) and in Locally Advanced Germline BRCA Mutation-positive Breast Cancer Patients</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Istituti Ospitalieri di Cremona.</p>	<p>Badanie interwencyjne, kontrolowane, otwarte, II fazy.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- korelacja między wyjściowym profilem ekspresji genu i białka a odpowiedzią kliniczną;</li> <li>- ogólny odsetek odpowiedzi według kryteriów RECIST;</li> <li>- bezpieczeństwo i tolerancję samego olaparybu ocenione według CTCAE v4.0;</li> <li>- czas do pogorszenia się jakości życia związanej ze zdrowiem według skali QLQ-C30;</li> <li>- stan zdrowia według skali QLQ-C30.</li> </ul>	Aktywny, nierekrutujący.	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- udzielenie świadomej zgody przed jakimikolwiek procedurami specyficznymi dla badania;</li> <li>- pacjenci (kobiety) muszą mieć ukończone 18 lat;</li> <li>- choroba mierzalna lub oceniana klinicznie lub radiologicznie, zdefiniowana jako: obecność dwuwymiarowej lub jednowymiarowej zmiany w piersi w badaniu fizykalnym lub radiologicznym.</li> <li>- receptor estrogenowy &lt;10% tylko dla ARM A;</li> <li>- receptor progesteronu=0 tylko dla ARM A;</li> <li>- HER2 ujemny na guzie pierwotnym (wynik HER-2 równy 0 lub 1+/2+ bez amplifikacji FISH) tylko dla ARM A</li> <li>- mutacja <i>BRCA 1</i> i/lub <i>2</i> tylko dla ARM B</li> <li>- mutacja germlinalna <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, która jest uważana za szkodliwą lub podejrzewaną o szkodliwość. Testowanie w kontekście tego protokołu można</li> </ul>	45 osób	Krótkie podanie olaparybu w potrójnie ujemnym raku piersi vs krótkie podanie olaparybu u pacjentów z mutacją <i>BRCA</i>	Styczeń 2016 – styczeń 2018

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>przeprowadzić w dowolnym momencie przed przydziałem;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci, którzy przeszli wcześniej test <i>BRCA</i>, mogą zostać zakwalifikowani do badania na podstawie wyniku poprzedniego testu</li> <li>- udzielenie świadomej zgody na badania genetyczne. Jeśli pacjent odmówi udziału w badaniach genetycznych, nie poniesie to żadnej kary ani utraty korzyści dla pacjenta. Pacjent nie zostanie wykluczony z innych aspektów badania opisanych w niniejszym Protokole badania klinicznego, o ile wyrazi zgodę na tę część;</li> <li>- pacjenci muszą mieć prawidłową czynność narządów i szpiku kostnego, stan sprawności wg ECOG 0-1 (może być zmieniony w przypadku badań populacyjnych);</li> <li>- właściwa czynność serca: frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) w spoczynku mierzona echokardiograficznie nie może być niższa niż lokalna granica normy;</li> <li>- brak klinicznie istotnych chorób układu krążenia (np. zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa), zastoinowa niewydolność serca stopnia II lub wyższego według New York Heart Association (NYHA), poważna arytmia serca wymagająca leczenia lub choroba naczyń obwodowych stopnia II lub wyższego w ciągu 12 miesięcy przed dniem 1 na studiach;</li> <li>- pacjenci muszą dobrowolnie wyrazić zgodę na udział za wyrażoną świadomą zgodą. Pisemna świadoma zgoda musi być</li> </ul>			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>opatrzona datą i podpisana zarówno przez pacjentów, jak i badacza.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zaangażowanie w planowanie i/lub prowadzenie badania;</li> <li>- poprzedni zapis w obecnym badaniu;</li> <li>- udział w innym badaniu klinicznym z produktem badanym w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>- wszelkie wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP, w tym olaparybem.</li> <li>- pacjenci otrzymujący jakąkolwiek chemioterapię ogólnoustrojową, radioterapię (z wyjątkiem przyczyn paliatywnych) w ciągu 2 tygodni od ostatniej dawki przed leczeniem badanym (lub dłuższy okres w zależności od zdefiniowanych cech stosowanych środków). Pacjent może otrzymać stałą dawkę bisfosfonianów w przypadku przerzutów do kości przed i w trakcie badania, o ile rozpoczęto je co najmniej 4 tygodnie przed leczeniem badanym lekiem;</li> <li>- jednoczesne stosowanie znanych inhibitorów CYP3A4, takich jak ketokonazol, itraconazol, rytonawir, indynawir, sakwinawir, telitromycyna, klarytromycyna i nelfinawir;</li> <li>- transfuzje krwi w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania             <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z zespołem mielodysplastycznym/ostrą białaczką szpikową;</li> </ul> </li> <li>- pacjenci bez oznak lub objawów przerzutów odległych;</li> </ul>			



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				- poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 14 dni od rozpoczęcia leczenia w ramach badania, a pacjenci muszą wyzdrowieć po jakichkolwiek skutkach jakiegokolwiek poważnej operacji.			
[44]	<p><u>Identyfikator badania:</u> Numer EduraCT: 2015-000298-11</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A phase II, open label, controlled study of olaparib in locally advanced ER, PgR and HER2 negative (Triple Negative) and in locally advanced germline BRCA mutation-positive breast cancer patients: biological evaluation from a 'window of opportunity' trial</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Azienda Ospedaliera "Istituto Ospitalieri" Di Cremona</p>	<p>Badanie kontrolowane, otwarte, II fazy.</p> <p>Planowany okres leczenia/obserwacji: brak danych.</p> <p>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- korelacja między wyjściowym profilem ekspresji genów i białek a odpowiedzią kliniczną;</li> <li>- całkowity odsetek odpowiedzi;</li> <li>- korelacja między wyjściowymi mutacjami, profilem ekspresji genów i białek oraz odpowiedzią kliniczną;</li> <li>- ocena biomarkerów genetycznych i niegenetycznych;</li> <li>- korelacja pomiędzy początkowymi mutacjami, profilem ekspresji genów i białek a badaniem PET-TC i/lub odpowiedzią TC piersi po krótkim podaniu olaparybu.</li> </ul>	Bieżące	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci (kobiety) muszą mieć ukończone 18 lat;</li> <li>- mutacja germlinalna BRCA1 lub BRCA2, która jest uważana za szkodliwą lub podejrzewaną o szkodliwą dla ramienia kontrolnego;</li> <li>- choroba mierzalna według kryteriów RECIST v. 1.1;</li> <li>- stan wydolności ECOG 0-1;</li> <li>- pacjent zdolny do połykania i utrzymania czepków doustnych;</li> <li>- przewidywana długość życia pacjentów = 16 tygodni;</li> <li>- pacjentki nieplodne lub karmiące piersią. Pacjentki w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego w surowicy (<math>\beta</math>-ludzka gonadotropina kosmówkowa [<math>\beta</math>-hCG]) w ciągu 72 godzin przed podaniem pierwszej dawki);</li> <li>- pacjenci w wieku rozrodczym i ich partnerzy, z którymi są aktywni seksualnie, muszą wyrazić zgodę na stosowanie 2 wysoce skutecznych form antykoncepcji od momentu przydziału do badania, przez cały okres badania i do 3 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku. Uważa się, że kobiety w wieku rozrodczym nie są po menopauzie, nie mają miesiączki przez &gt; 1 rok lub są wysterylizowane chirurgicznie;</li> <li>- brak warunków psychologicznych,</li> </ul>	30	Olaparyb tej samej dawce w dwóch różnych grupach populacji	Brak danych

Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>znajomych, socjologicznych lub geograficznych, które mogą zakłócać przestrzeganie protokołu badania i programu kontrolnego. Warunki te należy omówić z pacjentem przed przystąpieniem do badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci powinni przyznać, że są narażeni na zwiększone ryzyko zakażenia konwencjonalnymi lekami chemioterapeutycznymi, a ponieważ skutki stosowania Olaparibu są nieznane, muszą zaakceptować fakt, że nie należy podawać im żywych szczepionek wirusowych i bakteryjnych przez cały czas trwania badania i przez 3 miesiące po ostatniej dawce badanego leku. Jeśli pacjenci są dawcami krwi, powinni wyrazić zgodę na nieoddawanie krwi w trakcie badania i przez 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki badanego leku;</li> <li>- pacjenci muszą dobrowolnie wyrazić zgodę na udział za wyrażoną świadomą zgodą. Pisemna świadoma zgoda musi być opatrzona datą i podpisana zarówno przez pacjentów, jak i badacza.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsze włączenie do niniejszego badania;</li> <li>- udział w innym badaniu klinicznym z produktem badanym w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>- jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP, w tym olaparybem.</li> <li>- Pacjenci bez jakichkolwiek oznak lub objawów przerzutów odległych;</li> <li>- poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 14</li> </ul>			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>dni od rozpoczęcia leczenia w ramach badania, a pacjenci muszą wyzdrowieć po jakichkolwiek skutkach jakichkolwiek poważnych zabiegów chirurgicznych;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci uznani za pacjentów o niskim ryzyku medycznym ze względu na poważną, niekontrolowaną chorobę medyczną, niezłśliwą chorobę ogólnoustrojową lub aktywną, niekontrolowaną infekcję. Przykłady obejmują między innymi niekontrolowaną arytmie komorową, niedawno przebyty (w ciągu 3 miesięcy) zawał mięśnia sercowego, niestabilny ucisk rdzenia kręgowego (nieleczony i niestabilny przez co najmniej 28 dni przed włączeniem do badania), zespół żyły głównej górnej, rozległą obustronną chorobę płuc w badaniu HRCT lub jakimkolwiek zaburzeniu psychicznym, które uniemożliwia uzyskanie świadomej zgody;</li> <li>- pacjenci z obniżoną odpornością (np. pacjenci, u których stwierdzono serologicznie dodatni wynik testu na ludzki wirus niedoboru odporności (HIV) i którzy otrzymują terapię przeciwwirusową);</li> <li>- pacjenci z rozpoznaną aktywną chorobą wątroby (np. wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C);</li> <li>- pacjenci ze stwierdzoną nadwrażliwością na olaparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu;</li> <li>- interwencja w dziedzinie chirurgii chirurgicznej w 2 poprzednich ustawieniach gry w studio. Przede wszystkim do nawiązania współpracy z pacjentami, którzy muszą stawić czoła</li> </ul>			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				wymagającym stabilizacjom w przypadku wcześniejszych interwencji chirurgicznych.			
[45]	<p><u>Identyfikator badania:</u> Numer EduraCT: 2021-001398-22</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Predicting olaparib sensitivity in patients with unresectable locally advanced/metastatic HER2-negative breast cancer with BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C or RAD51D mutations or RAD51-foci low test: RADIOLA TRIAL</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Solti</p>	<p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowity odsetek odpowiedzi (ORR);</li> <li>- przeżycie bez progresji choroby (PFS);</li> <li>- wskaźnik korzyści klinicznych (CBR);</li> <li>- czas trwania odpowiedzi (DoR); <ul style="list-style-type: none"> <li>- czas do odpowiedzi (TtR);</li> <li>- PFS w leczeniu badanym w porównaniu z PFS w poprzedniej linii leczenia;</li> </ul> </li> <li>- częstość, czas trwania i nasilenie zdarzeń niepożądanych (AE).</li> </ul>	Bieżący	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjent potrafi wyrazić podpisaną świadomą zgodę;</li> <li>- dostarczenie podpisanego i opatrzonego datą, pisemnego formularza świadomej zgody przed wszelkimi procedurami, pobieraniem próbek i analizami;</li> <li>- w momencie podpisywania formularza świadomej zgody pacjenci muszą być płci męskiej lub żeńskiej w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>- rak piersi potwierdzony histologicznie lub cytologicznie z objawami miejscowo zaawansowanej choroby;</li> <li>- pacjentki mogą mieć potrójnie ujemnego raka piersi i raka piersi HER2-ujemnego lub ER/PgR-dodatniego, o ile mają HER2-ujemny i zgodny z lokalnymi standardami i najnowszymi wytycznymi ASCO CAP;</li> <li>- u pacjentów, którzy przeszli co najmniej 6 miesięcy nawrotu choroby między ostatnią dawką inhibitora PARP lub leczenia opartego na platynie, a udokumentowanymi dowodami nawrotu choroby doszło do nawrotu choroby;</li> <li>- pacjenci z chorobą z obecnością receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych muszą mieć co najmniej jedną linię endokrynną i mieć progresję na co najmniej jednej linii endokrynologicznej z/bez terapii CDK4/6;</li> <li>- co najmniej jedna zmiana, którą można dokładnie ocenić na początku badania za pomocą CT i która jest odpowiednia do ponownej oceny zgodnie z RECIST 1.1;</li> <li>- pacjent musi mieć prawidłową czynność</li> </ul>	66 osób	Olaparyb 100 mg, brak danych na temat dawkowania	Brak danych

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>narządów i szpiku kostnego mierzoną w ciągu 28 dni przed podaniem badanego leku;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stan sprawnościowy Wschodniej Kooperacyjnej Grupy Onkologicznej (ECOG) 0-1 (patrz Załącznik D) w ciągu 28 dni przydziału;</li> <li>- przewidywana długość życia pacjentów wynosi <math>\geq 16</math> tygodni;</li> <li>- pacjent wyraża chęć i możliwość przestrzegania protokołu w czasie trwania badania, w tym poddania się leczeniu oraz zaplanowanych wizyt i badań;</li> <li>- dostępność bloku guza utrwalonego w formalinie i zatopionego w parafinie (FFPE), pobranego podczas miejscowo zaawansowanej/przerzutowej choroby. badane leczenie i potwierdzone przed leczeniem w 1. dniu, bez karmienia piersią;</li> <li>- mężczyźni muszą używać prezerwatywy podczas leczenia i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki olaparybu podczas stosunku płciowego z kobietą w ciąży lub kobietą w wieku rozrodczym. Partnerki pacjentów płci męskiej powinny również stosować wysoce skuteczną formę antykoncepcji, jeśli są w wieku rozrodczym.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z chorobą HER2-dodatnią zgodnie z najnowszymi wytycznymi ASCO/CAP.</li> <li>- inne nowotwory złośliwe, chyba że leczono leczniczo bez objawów choroby przez <math>\geq 5</math> lat, z wyjątkiem: odpowiednio</li> </ul>			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>leczonego nieczerniakowego raka skóry, leczonego leczniczo raka szyjki macicy in situ, raka przewodowego in situ (DCIS) i raka endometrium w stadium 1, stopnia 1;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- spoczynkowe EKG wskazujące na niekontrolowane, potencjalnie odwracalne schorzenia serca w ocenie badacza lub pacjentów z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT;</li> <li>- trwałe działania toksyczne spowodowane wcześniejszą terapią przeciwnowotworową, z wyłączeniem łysienia lub innych działań toksycznych, które według uznania badacza nie stanowią zagrożenia dla bezpieczeństwa pacjenta;</li> <li>- pacjenci z zespołem mielodysplastycznym/ostrą białaczką szpikową lub z cechami sugerującymi zespół mielodysplastyczny (MDS)/ostrą białaczką szpikową (AML);</li> <li>- uczestnicy z historią leczonych przerzutów do OUN kwalifikują się, pod warunkiem, że spełniają wszystkie kryteria;</li> <li>- pacjenci uznani za pacjentów o niskim ryzyku medycznym z powodu poważnego, niekontrolowanego schorzenia, niezdolności choroby ogólnoustrojowej lub aktywnej, niekontrolowanej infekcji;</li> <li>- pacjenci niezdolni do połykania leków podawanych doustnie oraz pacjenci z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, które mogą zakłócać wchłanianie badanego leku;</li> <li>- pacjenci z obniżoną odpornością;</li> <li>- pacjenci z rozpoznanym czynnym</li> </ul>			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>zapaleniem wątroby;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci nie mogą otrzymać wcześniej więcej niż 2 linii chemioterapii cytotoksycznej z powodu zaawansowanej choroby;</li> <li>- wszelkie wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP, w tym Olaparybem, jako leczenie przerzutowe raka piersi;</li> <li>- chemioterapia cytotoksyczna lub niehormonalna terapia celowana (w tym inhibitory CDK4/6) w ciągu 21 dni od C1D1 jest niedozwolona. Terapia hormonalna musi być przerwana na 7 lub więcej dni przed C1D1. Radioterapia paliatywna musi zostać zakończona 14 lub więcej dni przed C1D1;</li> <li>- jednoczesne stosowanie znanych silnych inhibitorów CYP3A lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A. Wymagany okres wyłukiwania przed rozpoczęciem stosowania leku Olaparib wynosi 2 tygodnie;</li> <li>- jeednoczesne stosowanie znanego silnego. Wymagany okres wyłukiwania przed rozpoczęciem leczenia Olaparybem wynosi 5 tygodni w przypadku enzalutamidu lub fenobarbitalu oraz 3 tygodnie w przypadku innych leków;</li> <li>- uprzednie allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego lub podwójne przeszczepienie krwi pępowinowej;</li> <li>- udział w innym badaniu klinicznym z produktem badanym podawanym w ciągu ostatnich 2 tygodni;</li> <li>- pacjenci ze stwierdzoną nadwrażliwością na olaparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu;</li> </ul>			

Ref.	Identyfikator/Tytuł/Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
				<ul style="list-style-type: none"> <li>- zaangażowanie w planowanie i/lub prowadzenie badania;</li> <li>- poprzedni zapis w niniejszym badaniu;</li> <li>- kobiety karmiące piersią.</li> </ul>			
[46]	<p><u>Identyfikator badania:</u> Numer EduraCT: 2016-001407-23</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase II Clinical Trial to analyse Olaparib Response in patients with BRCA1 and/or 2 Promoter Methylation Diagnosed of Advanced Breast Cancer (COMETA-Breast study).</p> <p><u>Sponsor badania:</u> GEICAM (Fundación Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama)</p>	<p>Badanie kliniczne II fazy.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR);</li> <li>- całkowity czas przeżycia (OS);</li> <li>- odpowiedź całkowita (CR);</li> <li>- przeżycie bez progresji choroby (PFS);</li> <li>- wskaźnik korzyści klinicznych (CBR);</li> <li>- czas trwania odpowiedzi (RD);</li> <li>- częstość, czas trwania i nasilenie zdarzeń niepożądanych (AE).</li> </ul>	Bieżący	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjent podpisał i opatrzył datą dokument świadomej zgody, który został uzyskany przed przeprowadzeniem jakiegokolwiek procedury specjalnie dla tego badania;</li> <li>- obięta <math>\geq 18</math> lat w dniu podpisania świadomej zgody.</li> <li>- pacjentka z histologicznym potwierdzeniem raka piersi z objawami zaawansowanej choroby niepodlegającej resekcji lub radioterapii z zamiarem wyleczenia.</li> <li>- udokumentowana potrójnie ujemna choroba za pomocą immunohistochemii (IHC) i/lub hybrydyzacji in situ w oparciu o lokalne testy. TN definiuje się jako negatywny status receptora hormonalnego (&lt;1% komórek nowotworowych z ekspresją ER i PgR) oraz status HER2-ujemny (zdefiniowany jako wynik IHC 0/1+ lub negatywny przez hybrydyzację in situ zdefiniowaną zgodnie z lokalnymi kryteriami).</li> <li>- pacjent musiał otrzymać co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia w zaawansowanym stadium choroby.</li> <li>- brak szkodliwych lub podejrzewanych szkodliwych mutacji germinalnych w BRCA1 i BRCA2. Status mutacji germinalnego BRCA będzie oceniany centralnie w laboratoriach Myriad w celu sprawdzenia kwalifikowalności, chyba że</li> </ul>	Brak danych	Olaparyb 150 mg, brak danych na temat dawkowania	Brak danych



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>test został wcześniej przeprowadzony w Myriad i stwierdzono brak mutacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dostępność próbki tkanki nowotworowej ze zmian przerzutowych (najlepiej uzyskanej po poprzednim schemacie leczenia w przypadku zaawansowanej choroby) do badań centralnych.</li> <li>- udokumentowana metylacja promotorów BRCA1 i/lub 2 na podstawie badań centralnych poprzez analizę najnowszego guza z dostępnych zmian przerzutowych <ul style="list-style-type: none"> <li>- przynajmniej jedna mierzalna zmiana, która nie była wcześniej naświetlana, którą można dokładnie zmierzyć na początku badania jako <math>\geq 10</math> mm w najdłuższej średnicy za pomocą tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI) lub badania klinicznego i który jest odpowiedni do dokładnych powtarzanych pomiarów zgodnie z RECIST v.1.1.</li> </ul> </li> <li>- pacjent musi mieć prawidłową czynność narządów i szpiku kostnego mierzoną w ciągu 28 dni przed podaniem badanego leku;</li> <li>- * kobiety w wieku rozrodczym lub po menopauzie: ujemny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy w ciągu 28 dni od leczenia w ramach badania i potwierdzone przed leczeniem w 1. dniu. <ul style="list-style-type: none"> <li>Następujące kryteria (na podstawie definicji menopauzy NCCN- Wcześniejsza obustronna wycięcie jajników. <ul style="list-style-type: none"> <li>-Wiek &gt; 60 lat.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Wiek <math>\leq 60</math> lat i brak miesiączki przez co najmniej 12 miesięcy przy braku</li> </ul>			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>chemioterapii, tamoksyfenu, toremifenu lub supresji jajników i hormonu folikulotropowego i estradiolu w okresie pomenopauzalnym.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- olaparyb jest uważany za związek o średnim/wysokim ryzyku dla płodu, pacjenci w wieku rozrodczym i ich partnerzy, którzy są aktywni seksualnie, muszą wyrazić zgodę na stosowanie DWÓCH wysoce skutecznych form antykoncepcji w połączeniu przez cały okres trwania badania leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po ostatniej dawce badanego leku lub muszą całkowicie/naprawdę powstrzymać się od wszelkich form współżycia seksualnego</li> <li>- *pacjent wyraża chęć i możliwość przestrzegania protokołu przez cały czas trwania badania, w tym poddanie się leczeniu i zaplanowane wizyty, testy i badania laboratoryjne oraz inne procedury badawcze, w tym obserwację.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- udział w innym badaniu klinicznym z produktem badanym w ciągu ostatnich 4 tygodni.</li> <li>- *wszelkie wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP, w tym olaparybem.</li> <li>- *pacjenci z drugim pierwotnym rakiem, z wyjątkiem odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry (rak podstawnkomórkowy lub płaskonabłonkowy), leczonego leczniczo raka szyjki macicy in situ, raka przewodowego in situ (DCIS), stopień 1, stopień 1 rak endometrium lub inne guzy</li> </ul>			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>lite, w tym chłoniaki (bez zajęcia szpiku kostnego) leczone leczniczo bez objawów choroby przez <math>\geq 5</math> lat przed włączeniem do badania. Pacjentki z historią zlokalizowanego raka piersi z histologią nowotworu inną niż TN, bez objawów choroby przez <math>\geq 5</math> lat od zakończenia chemioterapii uzupełniającej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci otrzymujący jakąkolwiek chemioterapię systemową lub radioterapię (z wyjątkiem przyczyn paliatywnych) w ciągu 3 tygodni przed badanym leczeniem (lub dłużej w zależności od zdefiniowanych cech stosowanych środków).</li> <li>- EKG spoczynkowe z odstępem QTc &gt; 470 ms w 2 lub więcej punktach czasowych w ciągu 24 godzin lub w wywiadzie rodzinnym zespołu wydłużonego odstępu QT.</li> <li>- *jednoczesne stosowanie znanych silnych induktorów CYP3A lub umiarkowanych induktorów CYP3A Wymagany okres wyplukiwania przed rozpoczęciem leczenia olaparybem wynosi 5 tygodni w przypadku enzalutamidu lub fenobarbitalu oraz 3 tygodnie w przypadku innych leków.</li> <li>- * utrzymujące się działania toksyczne (&gt; stopień 2 NCI-CTCAE) spowodowane wcześniejszym leczeniem raka (z wyjątkiem łysienia lub innych działań toksycznych, które według uznania badacza nie stanowią zagrożenia dla bezpieczeństwa pacjenta).</li> <li>- * pacjenci z zespołem mielodysplastycznym/ostrą białaczką</li> </ul>			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>szpikową (MDS/AML) lub z cechami sugerującymi MDS/AML.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- * pacjenci z objawowymi niekontrolowanymi przerzutami do mózgu. Skanowanie w celu potwierdzenia braku przerzutów do mózgu nie jest wymagane. Pacjenci z przerzutami do mózgu mogą kwalifikować się do badania tylko wtedy, gdy w momencie przystąpienia do badania są stabilnie klinicznie ponad 4 tygodnie od zakończenia leczenia tych przerzutów (w tym radioterapii i/lub zabiegu chirurgicznego).</li> <li>- poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia w ramach badania, a pacjenci muszą wyzdrowieć po wszelkich skutkach jakichkolwiek poważnych zabiegów chirurgicznych.</li> <li>- *pacjenci niezdolni do połykania leku podawanego doustnie oraz pacjenci z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, które mogą zakłócać wchłanianie badanego leku.</li> <li>- * kobiety karmiące piersią.</li> <li>- * pacjenci z obniżoną odpornością, np. pacjenci, o których wiadomo, że są serologicznie dodatnie w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV).</li> <li>- *pacjenci z rozpoznanym aktywnym zapaleniem wątroby (tj. wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C) ze względu na ryzyko przeniesienia zakażenia przez krew lub inne płyny ustrojowe.</li> <li>- *pacjenci ze stwierdzoną nadwrażliwością na olaparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</li> </ul>			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>produktu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- *pacjenci uznani za pacjentów o niskim ryzyku medycznym ze względu na poważną, niekontrolowaną chorobę medyczną, niezłośliwą chorobę ogólnoustrojową lub aktywną, niekontrolowaną infekcję lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z uczestnictwem w badaniu lub mogą zakłócać interpretację wyników badania oraz , w ocenie badacza, sprawiłoby, że pacjent nie nadawałby się do włączenia do tego badania. Przykłady obejmują m.in. niekontrolowane arytmia komorowa, niedawno przebyty (w ciągu 3 miesięcy) zawał mięśnia sercowego, niekontrolowane poważne napady drgawkowe, niestabilny ucisk rdzenia kręgowego, zespół żyły głównej górnej, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (zgodnie z klasyfikacją Child-Pugh) ,</li> <li>- *wcześniejsze allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego lub podwójne przeszczepienie krwi pępowinowej (dUCBT).</li> <li>- *transfuzje krwi pełnej w ciągu ostatnich 120 dni przed przystąpieniem do badania (dopuszczalne są przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych i płytek krwi).</li> </ul>			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[47]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03205761</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Analysis of Olaparib Response in Patients With BRCA1 and/or 2 Promoter Methylation Diagnosed of Advanced Breast Cancer (COMETABreast)</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Spanish Breast Cancer Research Group</p>	<p>Badanie wielośrodkowe, jednoramiennie, fazy II.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowity odsetek odpowiedzi (ORR);</li> <li>- przeżycie bez progresji choroby (PFS);</li> <li>- wskaźnik korzyści klinicznych (CBR);</li> <li>- czas trwania odpowiedzi (RD);</li> <li>- przeżycie całkowite (OS);</li> <li>- odsetek uczestników ze zdarzeniami niepożądanymi;</li> <li>- wartość korelacji statusu metylacji BRCA1 i 2 mierzona w DNA z komórek krwi przed i po leczeniu;</li> <li>- wartość korelacji między stanem metylacji w linii zarodkowej a wynikami skuteczności;</li> <li>- wartość korelacji między danymi metylacji BRCA1 i BRCA2 obserwowanymi w DNA z komórek krwi (linia zarodkowa) i DNA z komórek nowotworowych (somatycznych);</li> <li>- wartość korelacji między zmianami pierwotnymi i przerzutowymi.</li> </ul>	Aktywny, nie rekrutujący	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- *pacjent podpisał i datował dokument świadomej zgody, który został uzyskany przed przeprowadzeniem jakiegokolwiek procedury specjalnie dla badania.</li> <li>- Kobieta w wieku <math>\geq 18</math> lat w dniu podpisania świadomej zgody.</li> <li>- Pacjentka z histologicznym potwierdzeniem raka piersi z objawami zaawansowanej choroby, która nie kwalifikuje się do resekcji lub radioterapii z zamiarem wyleczenia.</li> <li>- Udokumentowana choroba potrójnie ujemna (TN) za pomocą immunohistochemii (IHC) i/lub hybrydyzacji in situ w oparciu o lokalne testy (najlepiej oceniane na podstawie najnowszej dostępnej biopsji guza). TN definiuje się jako negatywny status receptora hormonalnego (<math>&lt;1\%</math> komórek nowotworowych z ekspresją receptora estrogenowego (ER) i receptora progesteronowego (PgR)) oraz negatywny status receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) (definiowany jako wynik IHC 0/1+ lub ujemny przez hybrydyzację in situ określoną zgodnie z lokalnymi kryteriami).</li> <li>- Pacjent musi otrzymać co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia w zaawansowanym stadium choroby.</li> <li>- Brak szkodliwych lub podejrzewanych szkodliwych mutacji germinalnych w BRCA1 i BRCA2. Status mutacji germinalnego BRCA będzie oceniany centralnie w laboratoriach Myriad w celu sprawdzenia kwalifikowalności, chyba że</li> </ul>	11 osób	<p>Pacjenci z dodatnim stanem metylacji co najmniej jednego z dwóch genów i bez znanych szkodliwych lub podejrzewanych szkodliwych mutacji w obu genach mogliby zostać objęci badaniem, aby otrzymać tabletkę olaparybu w całkowitej dawce dobowej 600 mg (podanej w dwóch doustnych 300 mg co około 12 godzin). Pacjenci będą kontynuować leczenie aż do obiektywnej progresji choroby, pogorszenia objawów, niedopuszczalnej toksyczności, zgonu lub wycofania zgody, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.</p>	Wrzesień 2017 - Grudzień 2022

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>test został wcześniej przeprowadzony w Myriad i stwierdzono brak mutacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dostępność próbki tkanki nowotworowej ze zmian przerzutowych (należy dołożyć wszelkich starań, aby uzyskać próbkę po poprzednim schemacie terapeutycznym w przypadku zaawansowanej choroby) do badań centralnych.</li> <li>- Udokumentowana metylacja promotorów BRCA1 i/lub 2 w oparciu o testy centralne poprzez analizę najnowszego dostępnego guza ze zmian przerzutowych. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Co najmniej jedna zmiana mierzalna, nienaświetlana wcześniej, którą można dokładnie zmierzyć na początku badania jako <math>\geq 10</math> mm w najdłuższej średnicy (z wyjątkiem węzłów chłonnych, które muszą mieć oś krótką <math>\geq 15</math> mm) za pomocą tomografii komputerowej (CT) lub rezonansu magnetycznego (MRI) lub badania klinicznego, które jest odpowiednie do dokładnych powtarzanych pomiarów zgodnie z RECIST v.1.1.</li> </ul> </li> <li>- Pacjent musi mieć prawidłową czynność narządów i szpiku kostnego mierzoną w ciągu 28 dni przed podaniem</li> <li>- *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) stan sprawności (PS) 0-1 (patrz załącznik 2)</li> <li>- *Pacjent musi mieć oczekiwaną długość życia <math>\geq 16</math> tygodni</li> <li>- *Kobiety w wieku rozrodczym w wieku pomenopauzalnym lub nierozrodcze: ujemny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy w ciągu 28 dni od leczenia badanego i potwierdzone przed leczeniem w 1. dniu.</li> </ul>			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>- Olaparyb jest uważany za związek o średnim/wysokim ryzyku dla płodu, pacjenci w wieku rozrodczym i ich partnerzy, którzy są aktywni seksualnie, muszą wyrazić zgodę na stosowanie 2 wysoce skutecznych form antykoncepcji w połączeniu, jak wymieniono poniżej. Należy to rozpocząć od podpisania świadomej zgody i kontynuować przez cały okres przyjmowania badanego leku i przez co najmniej 1 miesiąc po ostatniej dawce badanego leku lub muszą całkowicie/naprawdę powstrzymać się od wszelkich form współżycia seksualnego</p> <p>- *Pacjent wyraża chęć i możliwość przestrzegania protokołu przez cały czas trwania badania, w tym poddanie się leczeniu i zaplanowane wizyty, testy i badania laboratoryjne oraz inne procedury badawcze, w tym obserwację.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- Zaangażowanie w planowanie i/lub prowadzenie badania (dotyczy sponsora i/lub personelu ośrodka badawczego).</p> <p>- Wcześniejszy zapis do niniejszego badania.</p> <p>- Udział w innym badaniu klinicznym z produktem badanym w ciągu ostatnich 4 tygodni.</p> <p>- *Wszelkie wcześniejsze leczenie inhibitorem polimerazy poliadenozynodifosforanowo-rybozowej (PARP), w tym olaparybem.</p> <p>- *Pacjenci z innymi nowotworami złośliwymi w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem: odpowiednio lezonego</p>			



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>nieczerniakowego raka skóry (rak podstawnkomórkowy lub płaskonabłonkowy), leczonego leczniczo raka szyjki macicy in situ, raka przewodowego in situ (DCIS), stopień 1, rak endometrium stopnia 1 lub inne guzy lite, w tym chłoniaki (bez zajęcia szpiku kostnego) leczone leczniczo bez objawów choroby przez <math>\geq 5</math> lat przed włączeniem do badania. Pacjentki z wywiadem zlokalizowanym rakiem piersi z histologią nowotworu inną niż TN, bez objawów choroby przez <math>\geq 5</math> lat od zakończenia leczenia uzupełniającego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci otrzymujący jakąkolwiek chemioterapię systemową lub radioterapię (z wyjątkiem przyczyn paliatywnych) w ciągu 3 tygodni przed badanym leczeniem (lub dłużej w zależności od zdefiniowanych cech stosowanych środków).</li> <li>- Spoczynkowe EKG ze skorygowanym odstępem QT (QTc) <math>&gt; 470</math> ms w 2 lub więcej punktach czasowych w ciągu 24 godzin lub w wywiadzie rodzinnym zespołu wydłużonego odstępu QT.</li> <li>- *Jednoczesne stosowanie znanych silnych inhibitorów cytochromu P3A (CYP3A) lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A. Wymagany okres wypłukiwania przed rozpoczęciem leczenia olaparybem wynosi 2 tygodnie.</li> <li>- *Jednoczesne stosowanie znanych silnych induktorów CYP3A lub umiarkowanych induktorów CYP3A. Wymagany okres wypłukiwania przed rozpoczęciem leczenia olaparybem wynosi</li> </ul>			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>5 tygodni w przypadku enzalutamidu lub fenobarbitalu oraz 3 tygodnie w przypadku innych leków.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- *Utrzymujące się działania toksyczne (&gt; stopień 2 NCI-CTCAE) spowodowane wcześniejszą terapią przeciwnowotworową (z wyjątkiem łysienia lub innych działań toksycznych, które nie stanowią zagrożenia dla bezpieczeństwa pacjenta według uznania badacza).</li> <li>- *Pacjenci z zespołem mielodysplastycznym/ostrą białaczką szpikową (MDS/AML) lub z cechami sugerującymi MDS/AML.</li> <li>- *Pacjenci z objawowymi niekontrolowanymi przerzutami do mózgu. Skanowanie w celu potwierdzenia braku przerzutów do mózgu nie jest wymagane. Pacjenci z przerzutami do mózgu mogą kwalifikować się do badania tylko wtedy, gdy w momencie przystąpienia do badania są stabilnie klinicznie ponad 4 tygodnie od zakończenia leczenia tych przerzutów (w tym radioterapii i/lub zabiegu chirurgicznego). Pacjent może otrzymać stałą dawkę kortykosteroidów przed i w trakcie badania, o ile zostały one rozpoczęte co najmniej 4 tygodnie przed leczeniem. Pacjenci z uciskiem rdzenia kręgowego, o ile nie uznano, że otrzymali ostateczne leczenie z tego powodu i dowody na klinicznie stabilną chorobę przez 28 dni.</li> <li>- Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia w ramach badania, a pacjenci muszą wyzdrowieć po jakichkolwiek skutkach jakiegokolwiek</li> </ul>			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



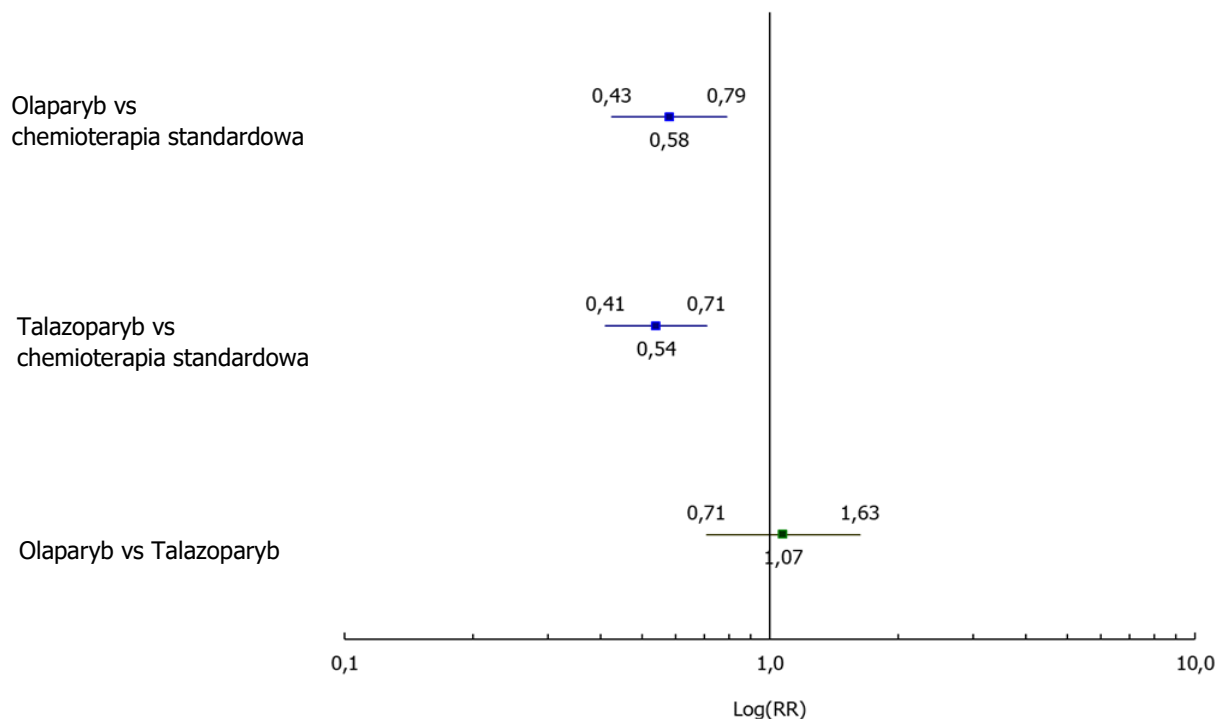
Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>poważnej operacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- *Pacjenci niezdolni do połykania leku podawanego doustnie oraz pacjenci z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, które mogą zakłócać wchłanianie badanego leku.</li> <li>- *Kobiety karmiące piersią.</li> <li>- *Pacjenci z obniżoną odpornością, np. pacjenci, u których stwierdzono serologicznie dodatni wynik testu na ludzki wirus niedoboru odporności (HIV).</li> <li>- *Pacjenci z rozpoznaniem aktywnym zapaleniem wątroby (tj. wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C) ze względu na ryzyko przeniesienia zakażenia przez krew lub inne płyny ustrojowe.</li> <li>- *Pacjenci ze stwierdzoną nadwrażliwością na olaparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.</li> <li>- *Pacjenci uznani za pacjentów o niskim ryzyku medycznym ze względu na poważne, niekontrolowane zaburzenie medyczne, niezłśliwą chorobę ogólnoustrojową lub aktywną, niekontrolowaną infekcję lub nieprawidłowości laboratoryjne, które mogą zwiększać ryzyko związane z uczestnictwem w badaniu lub mogą zakłócać interpretację wyników badania oraz, w przypadku osąd badacza spowodowałyby, że pacjent byłby nieodpowiedni do udziału w tym badaniu. Przykłady obejmują m.in. niekontrolowane arytmia komorowa, niedawno przebyty (w ciągu 3 miesięcy) zawał mięśnia sercowego, niekontrolowane poważne</li> </ul>			

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

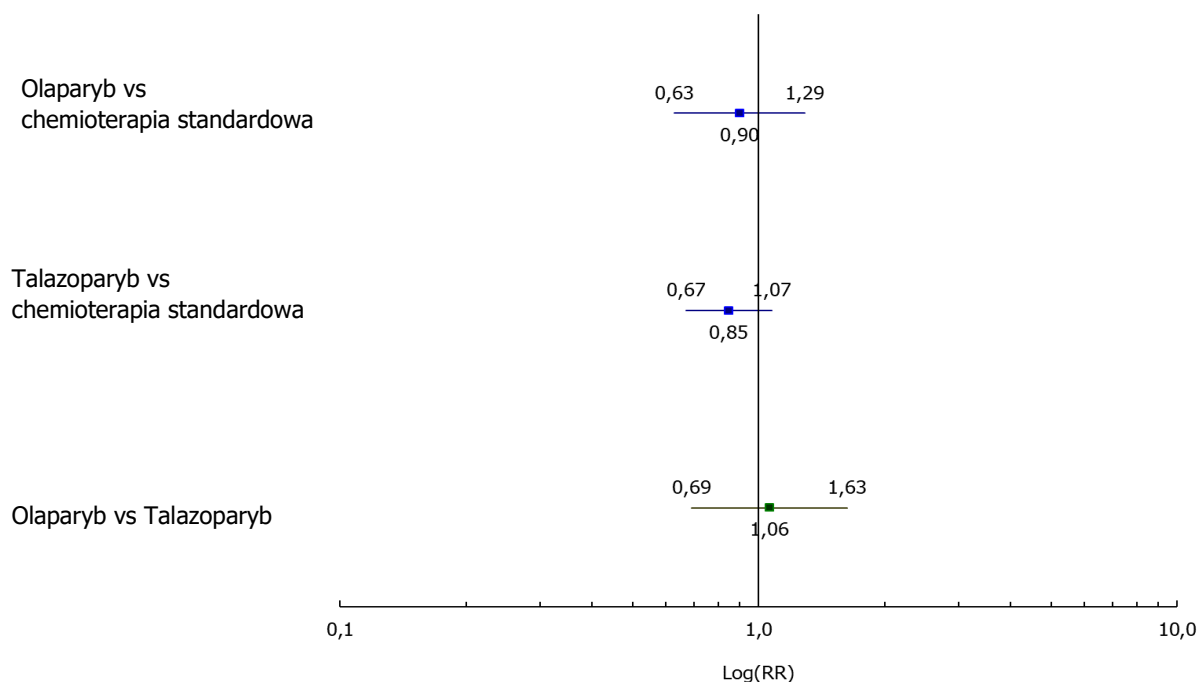


Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Aktualna wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>napady drgawkowe, niestabilny ucisk rdzenia kręgowego, zespół żyły głównej górnej, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (zgodnie z klasyfikacją Child-Pugh) ,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- *Poprzedni allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub podwójny przeszczep krwi pępowinowej (dUCBT).</li> <li>- *Transfuzje krwi pełnej w ciągu ostatnich 120 dni przed przystąpieniem do badania (dopuszczalne są przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych i płytek krwi).</li> </ul>			

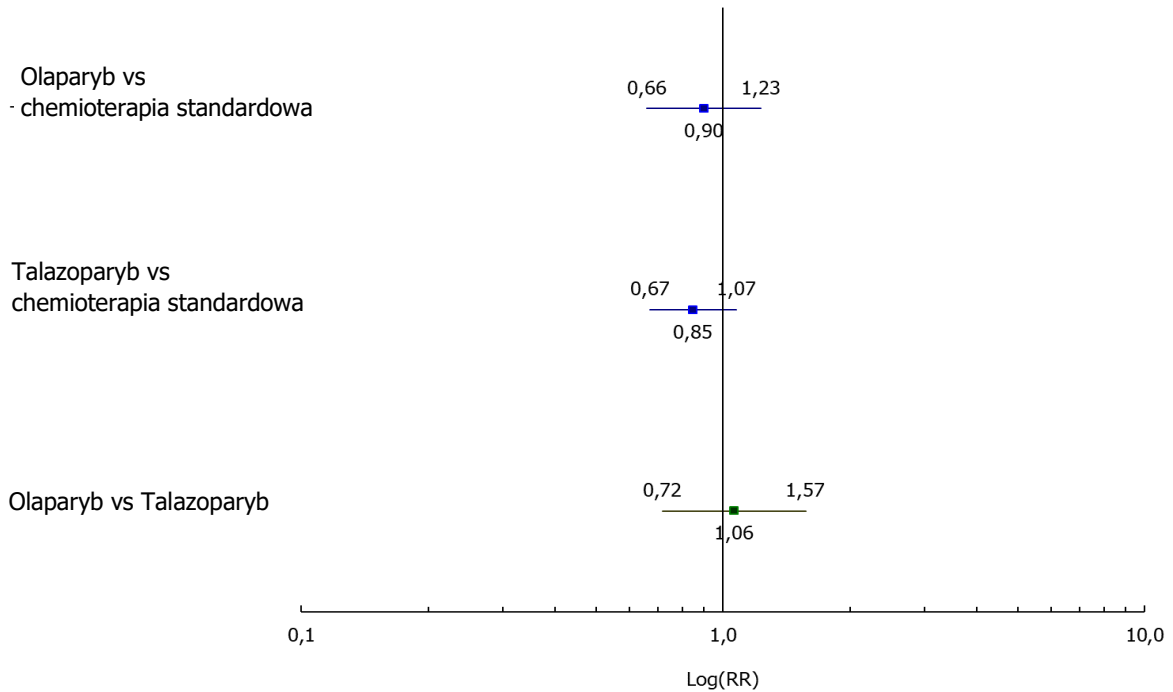
#### 14.9. WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI PORÓWNAŃ POŚREDNICH



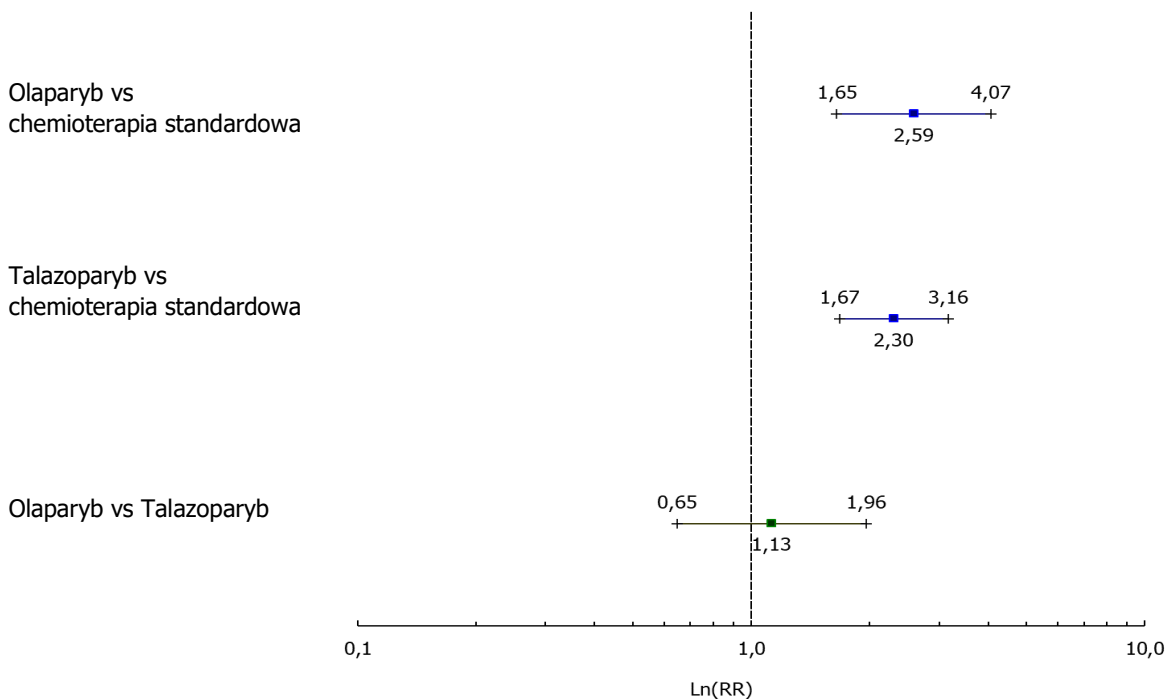
**Wykres 15. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – przeżycie wolne od progresji choroby.**



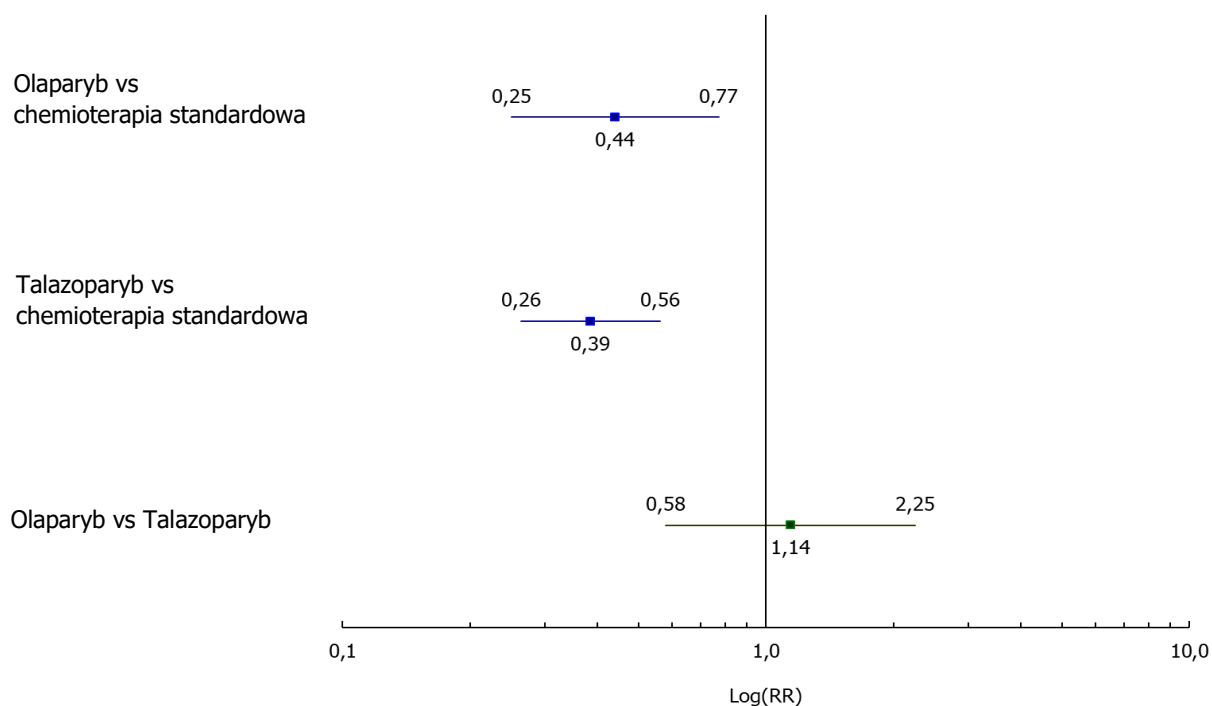
**Wykres 16. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – przeżycie całkowite w pierwszym punkcie odcięcia danych w badaniu OlympiAD.**



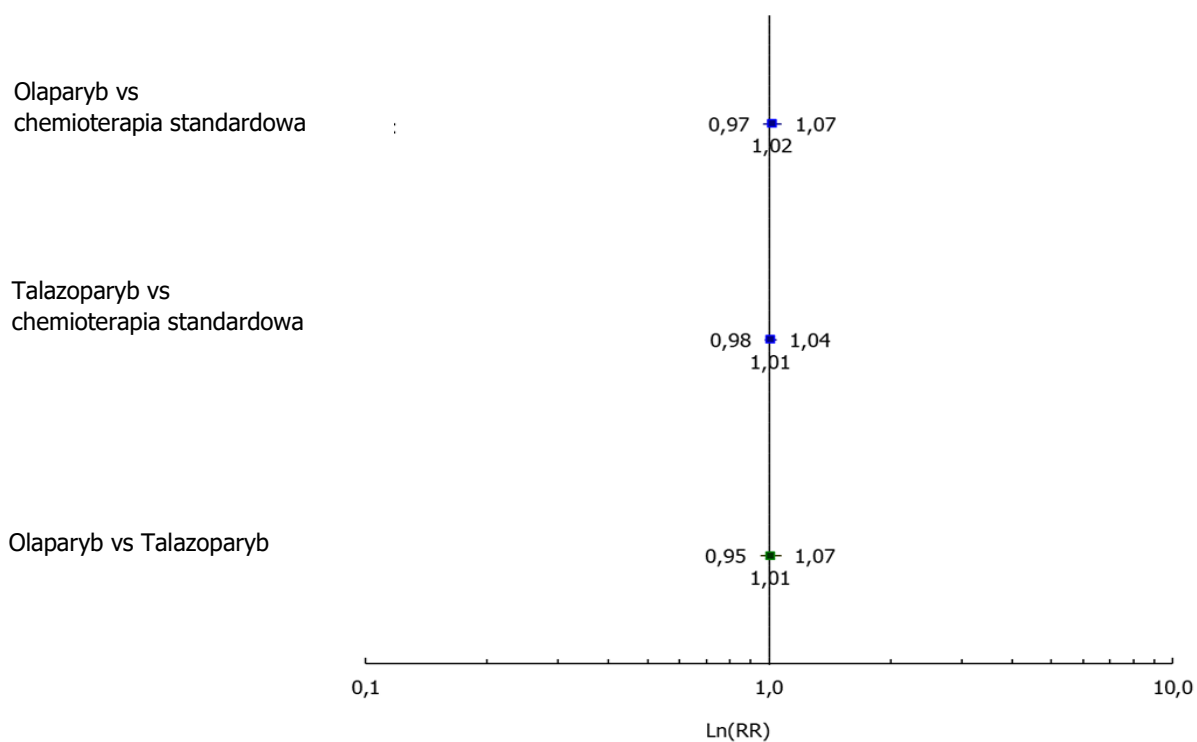
**Wykres 17. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – przeżycie całkowite w drugim punkcie odcięcia danych w badaniu OlympiAD.**



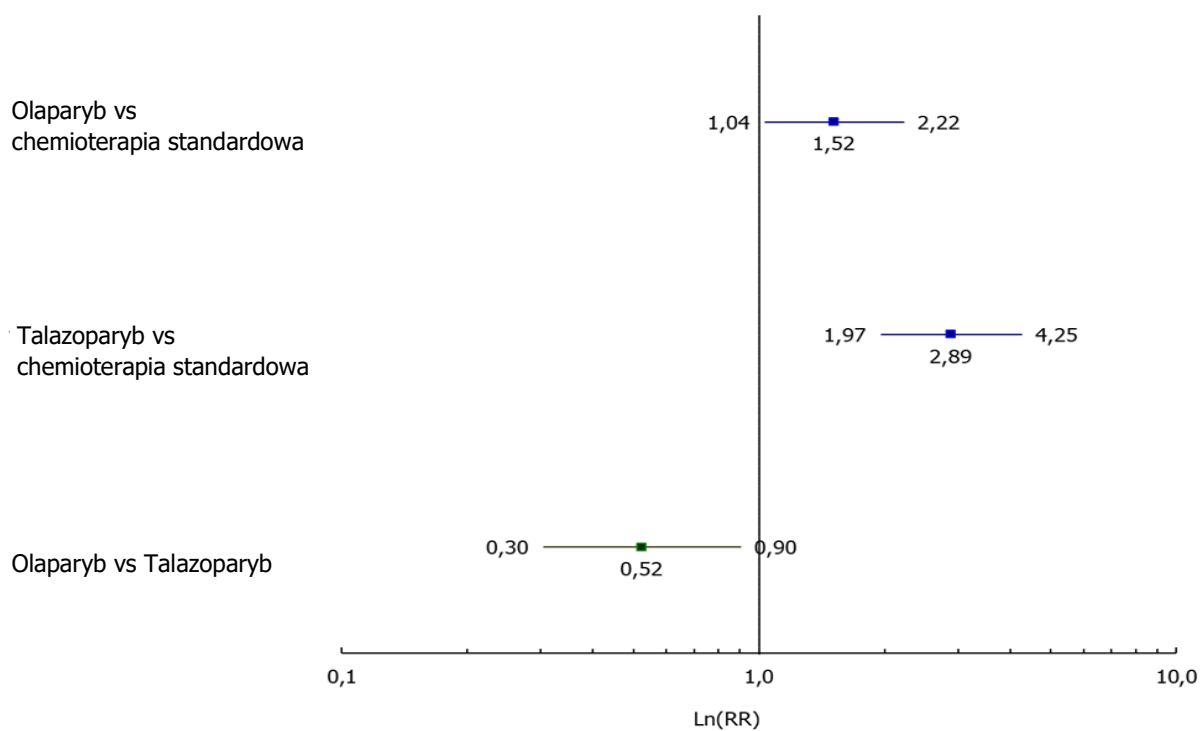
**Wykres 18. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie.**



**Wykres 19. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – jakość życia.**

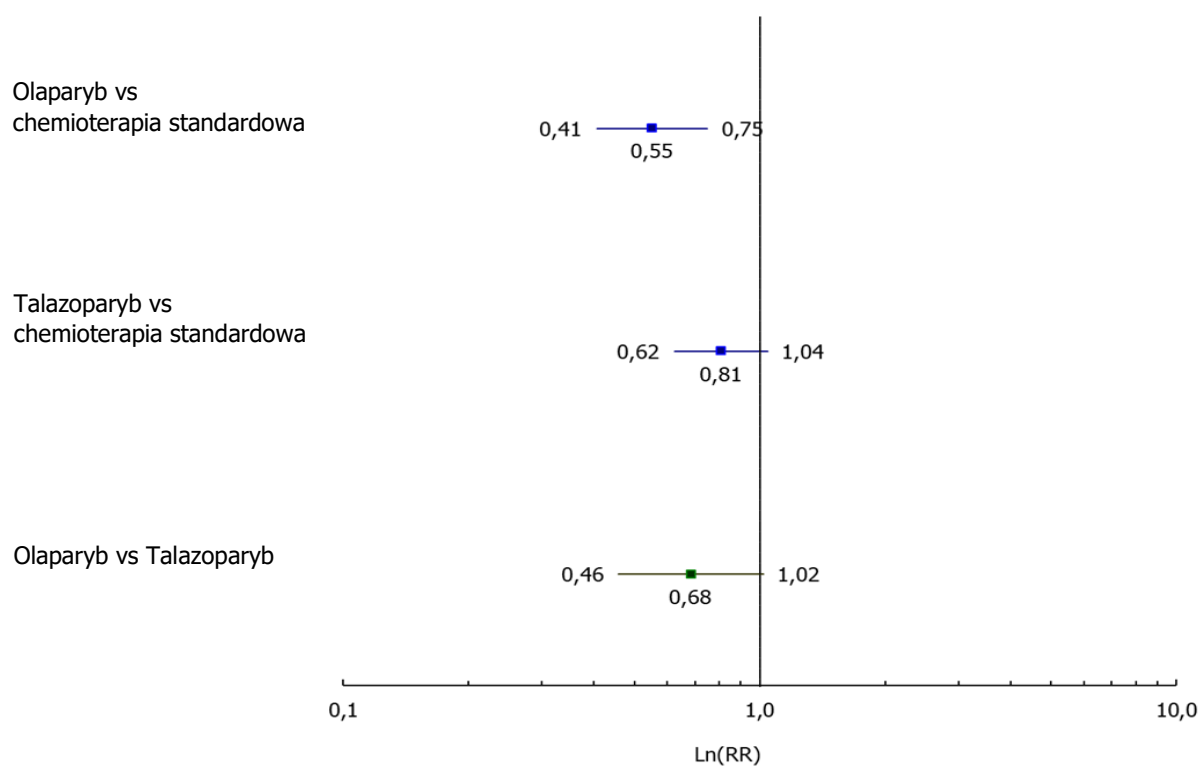


**Wykres 20. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane.**

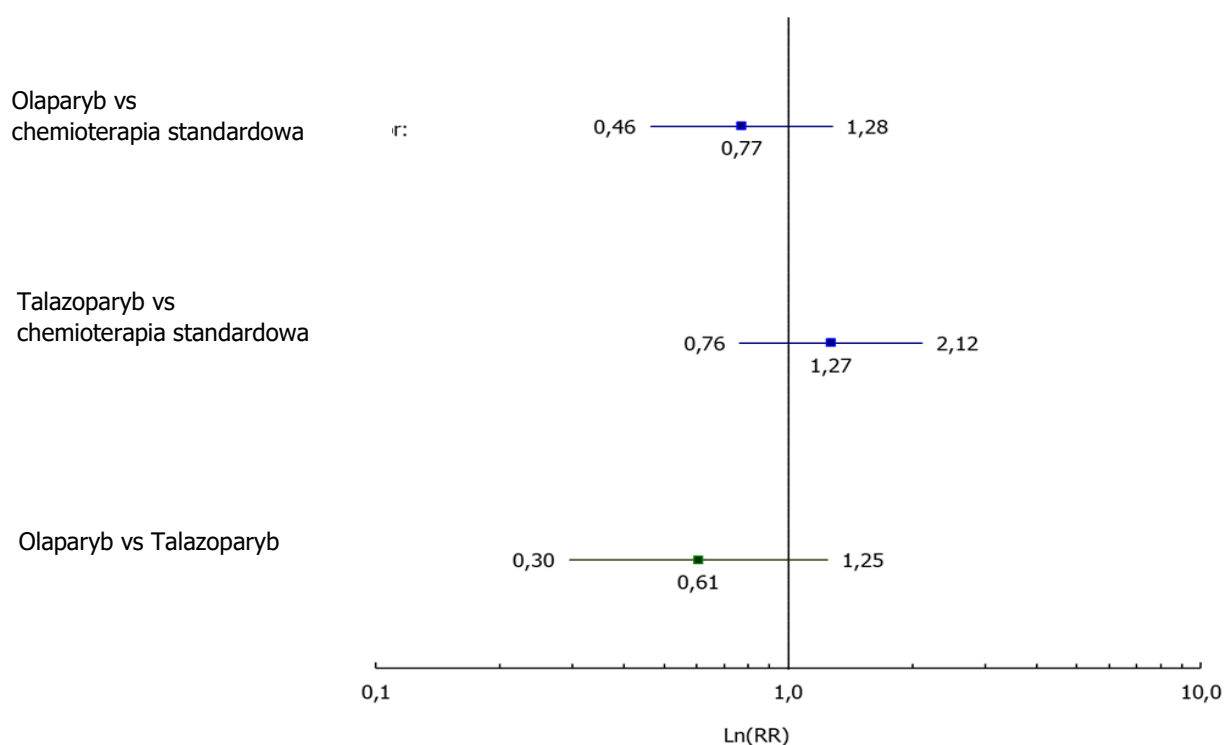




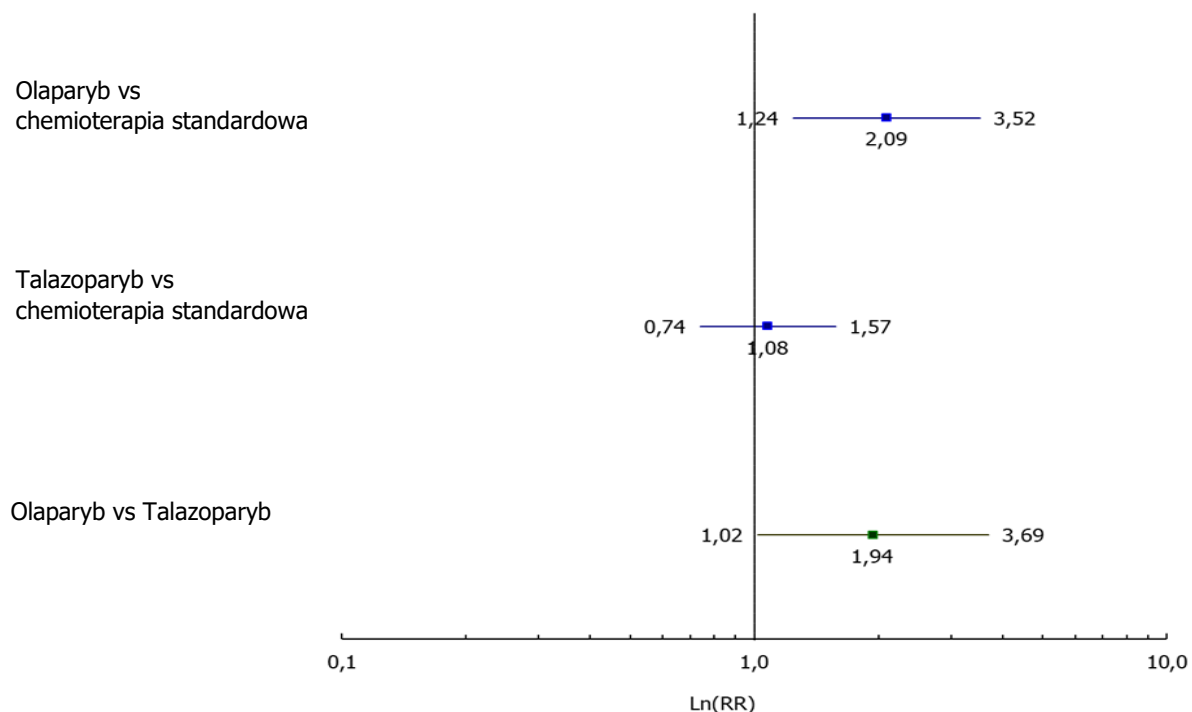
**Wykres 21. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – anemia dowolnego stopnia nasilenia.**



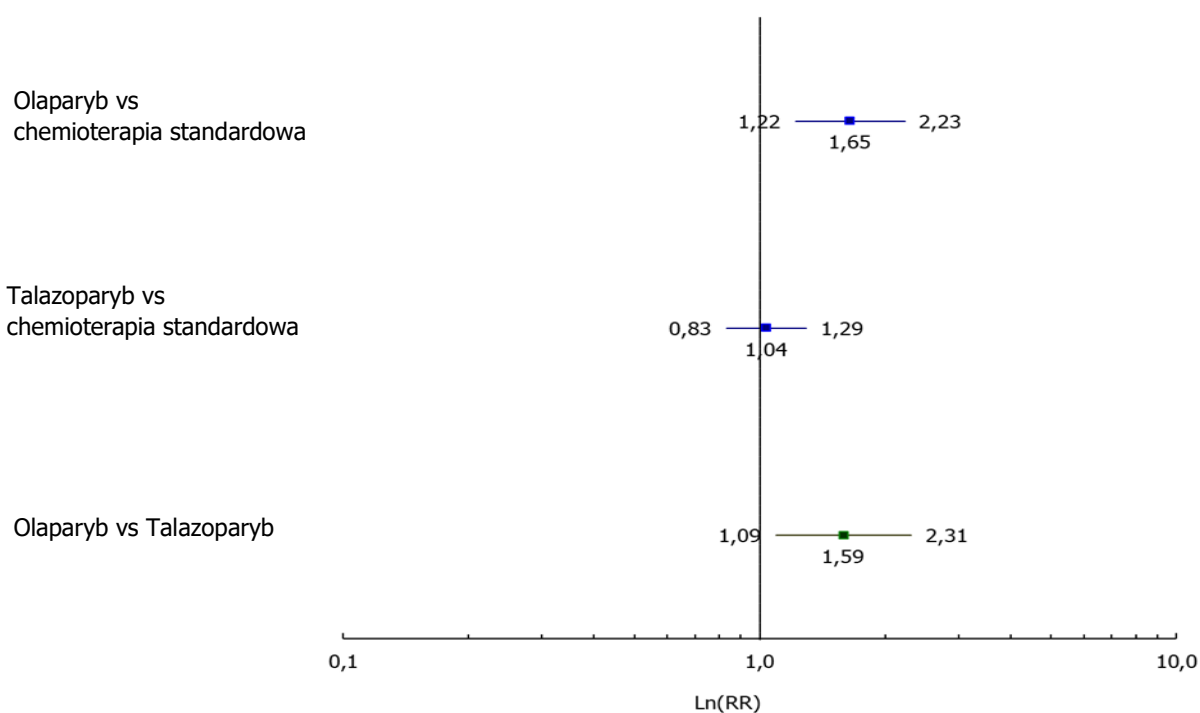
**Wykres 22. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – neutropenia dowolnego stopnia nasilenia.**



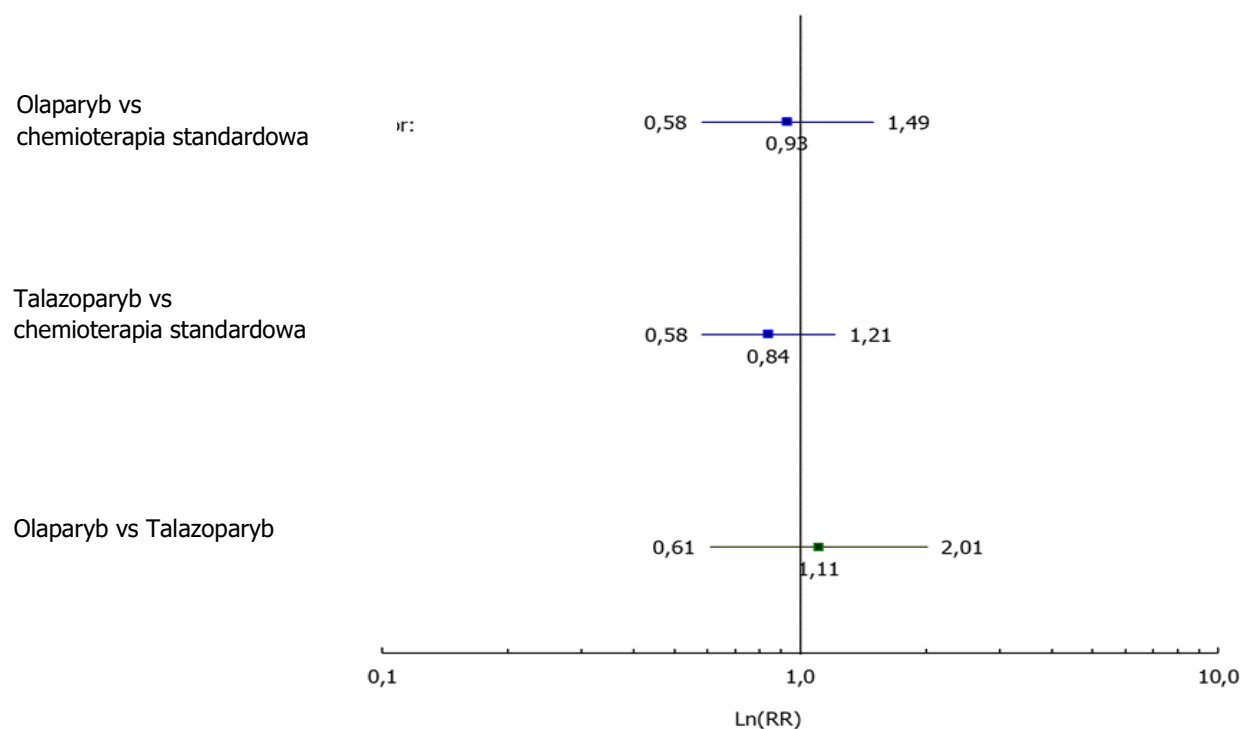
**Wykres 23. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – obniżenie liczby krwinek białych dowolnego stopnia nasilenia.**



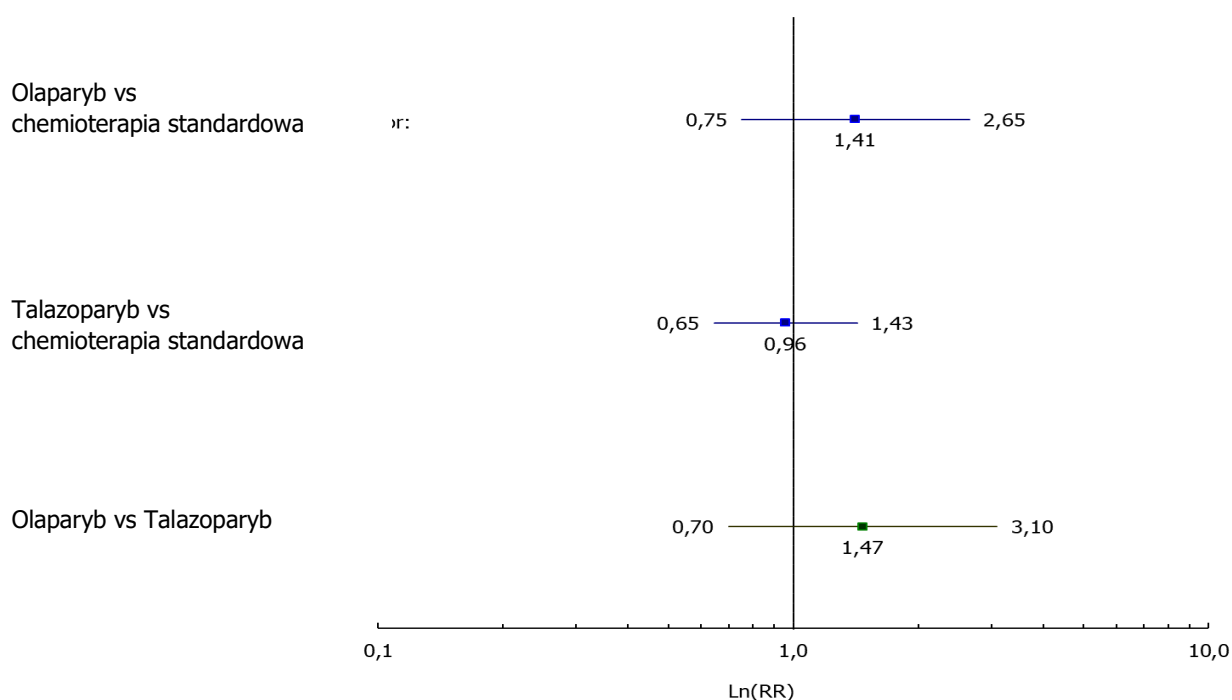
**Wykres 24. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – wymioty dowolnego stopnia nasilenia.**



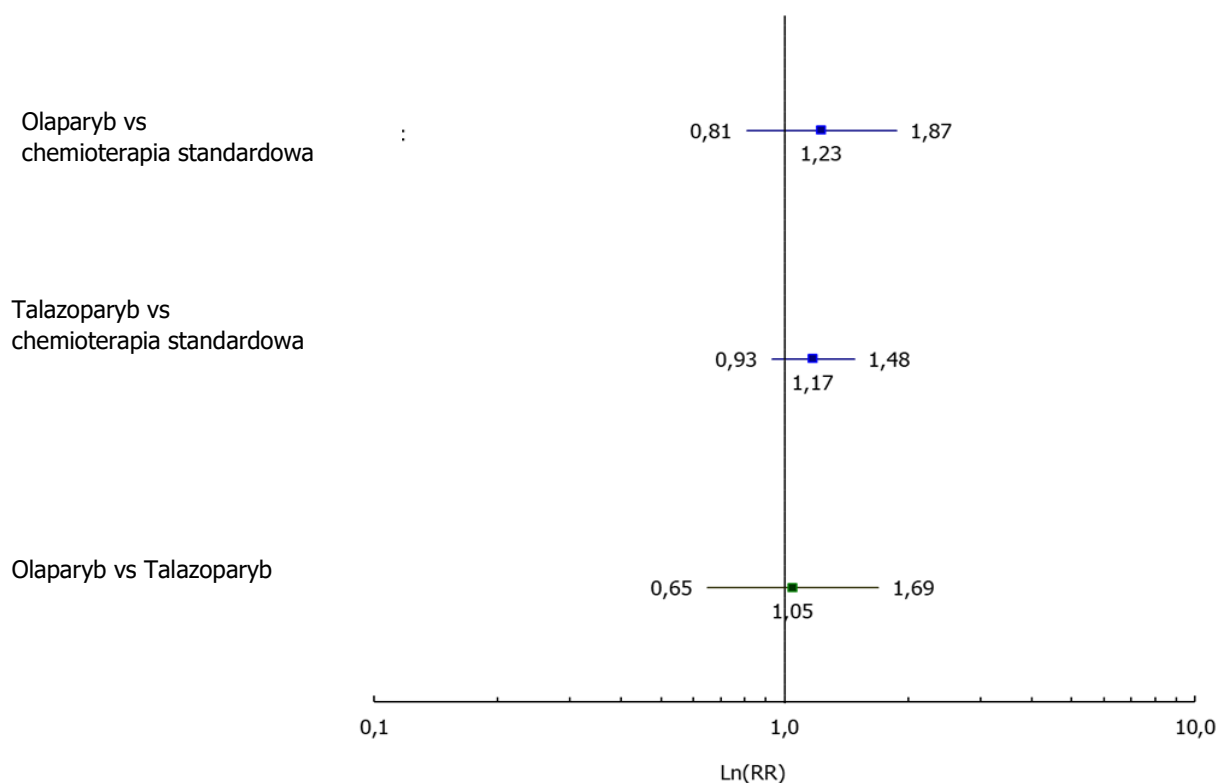
**Wykres 25. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – nudności dowolnego stopnia nasilenia.**



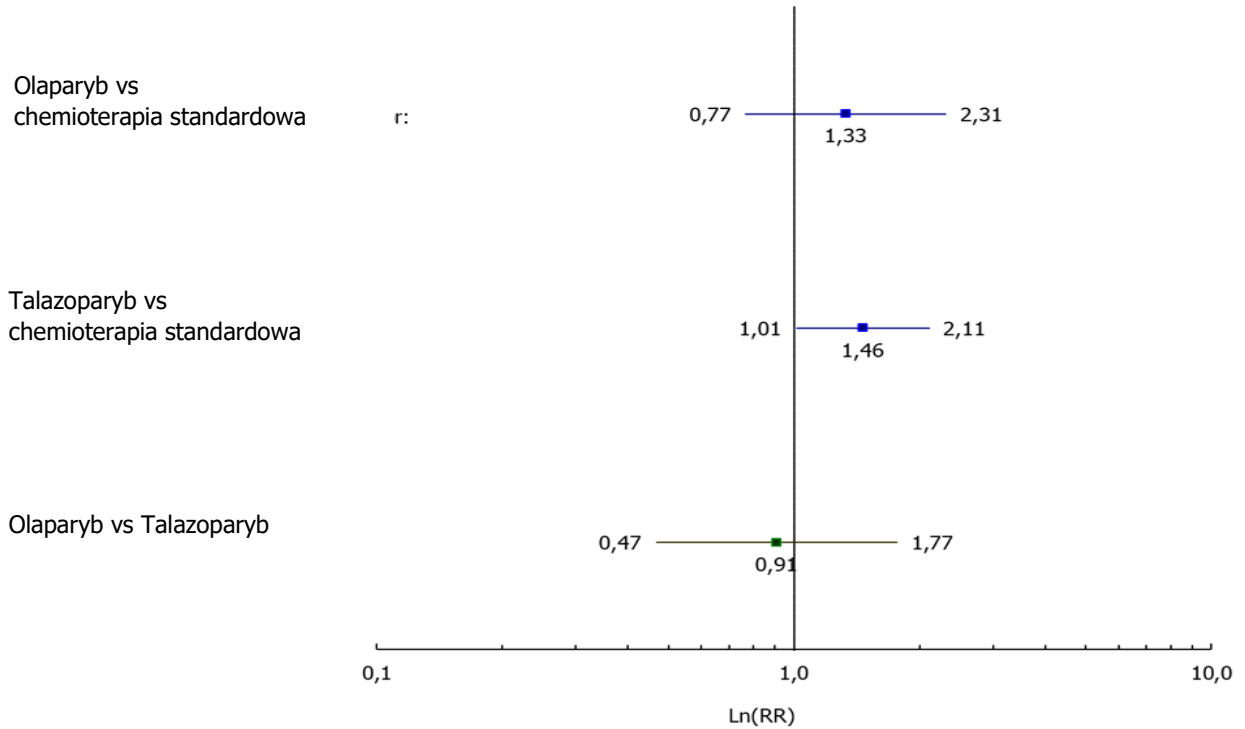
**Wykres 26. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – biegunka dowolnego stopnia nasilenia.**



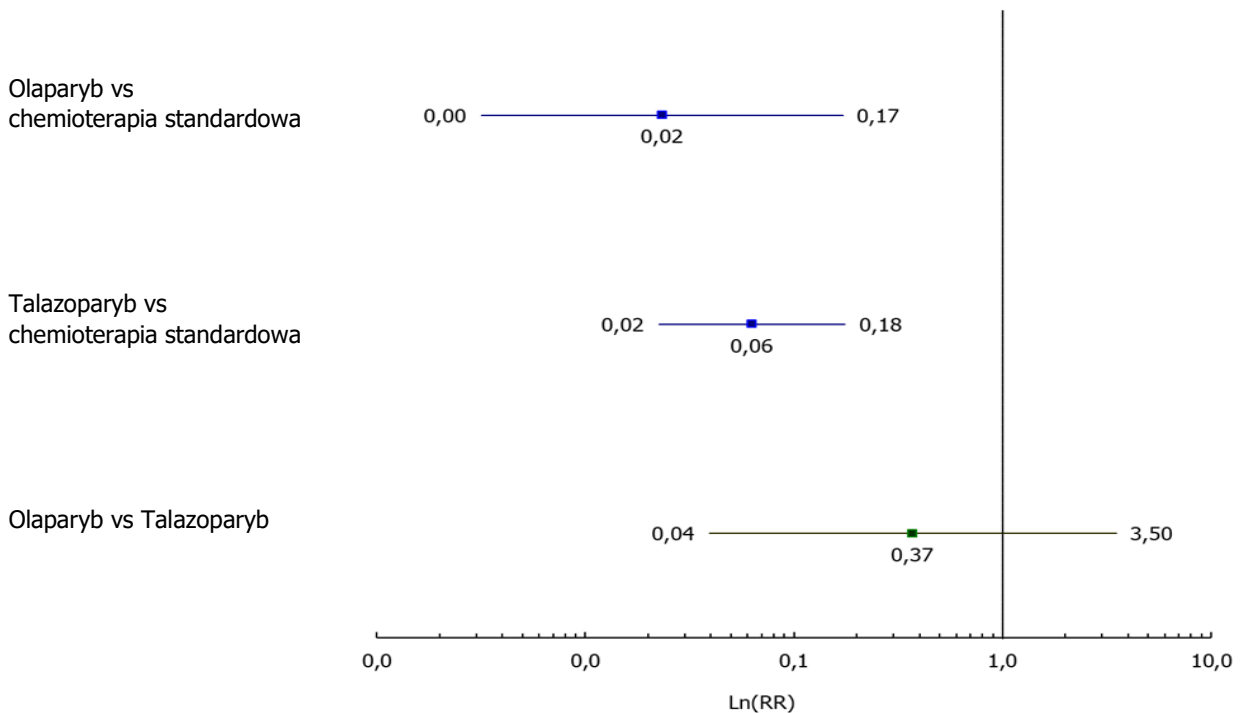
**Wykres 27. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – zmniejszenie apetytu dowolnego stopnia nasilenia.**



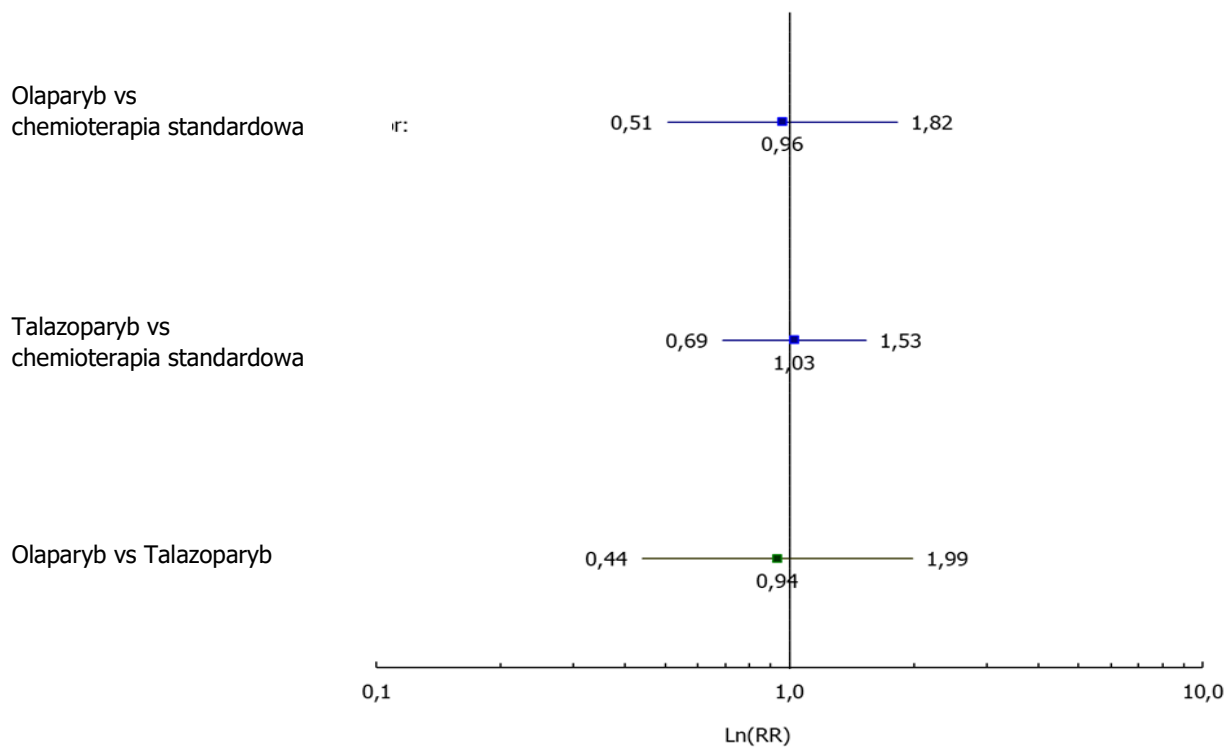
**Wykres 28. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – zmęczenie dowolnego stopnia nasilenia.**



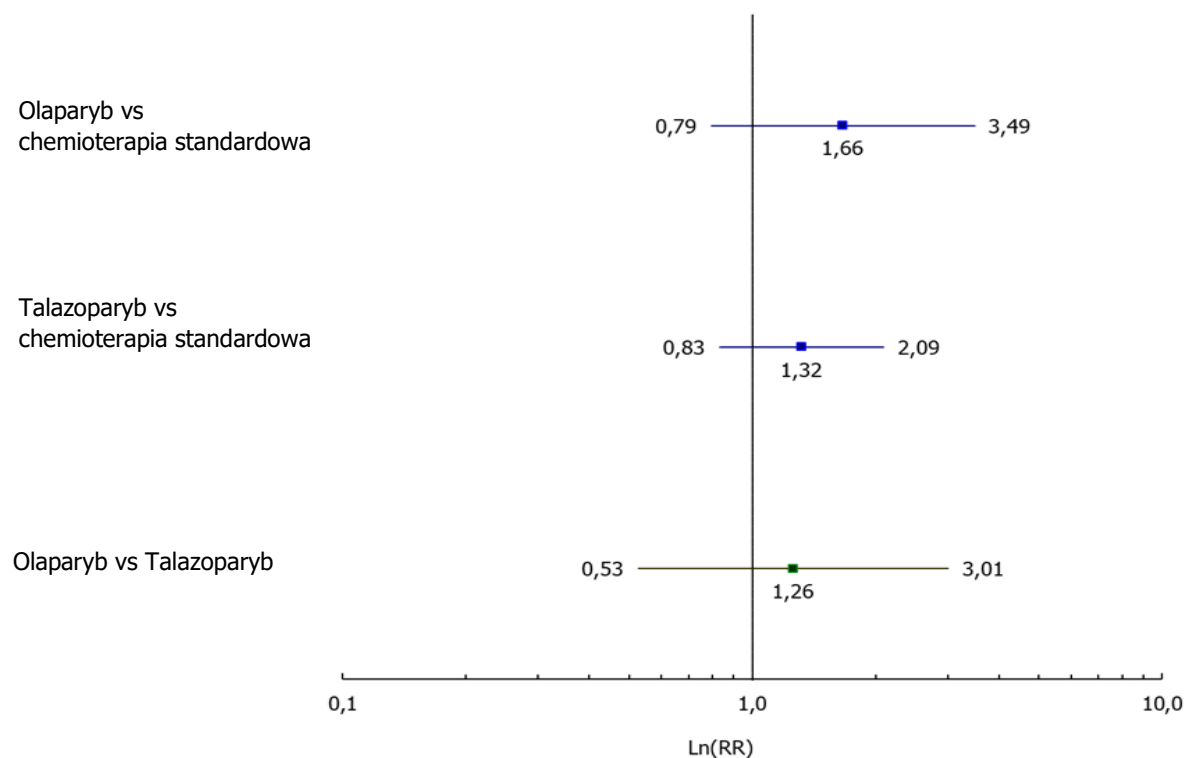
**Wykres 29. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – ból głowy dowolnego stopnia nasilenia.**



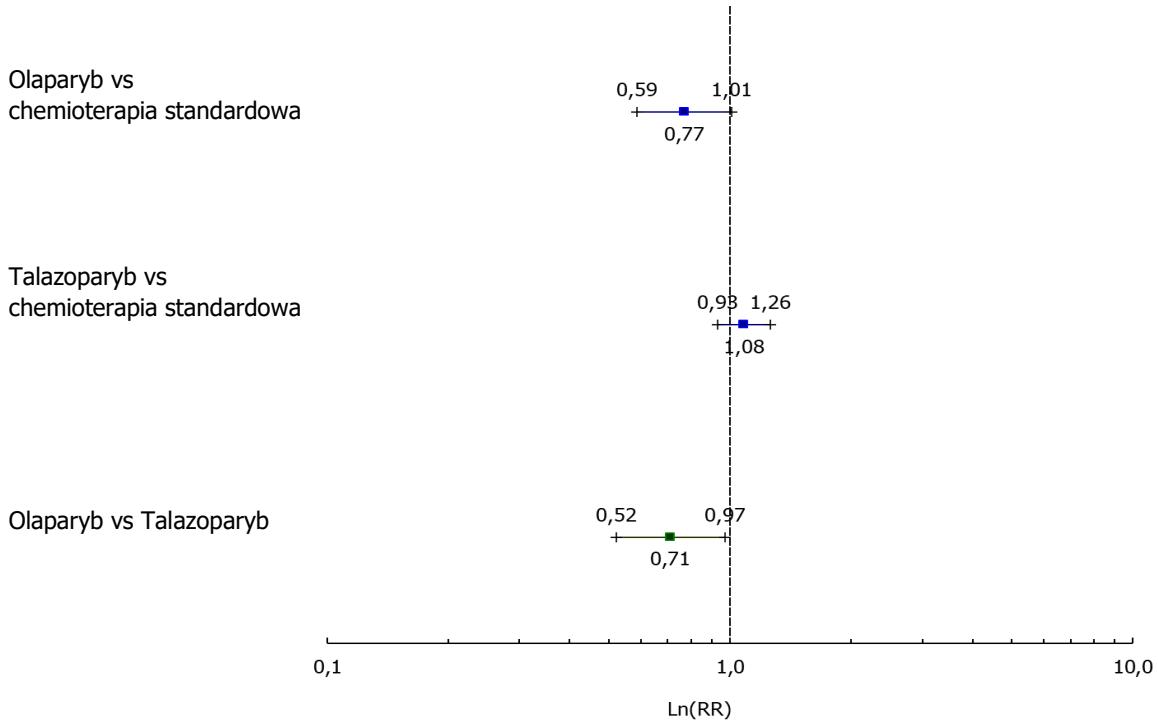
**Wykres 30. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa dowolnego stopnia nasilenia.**



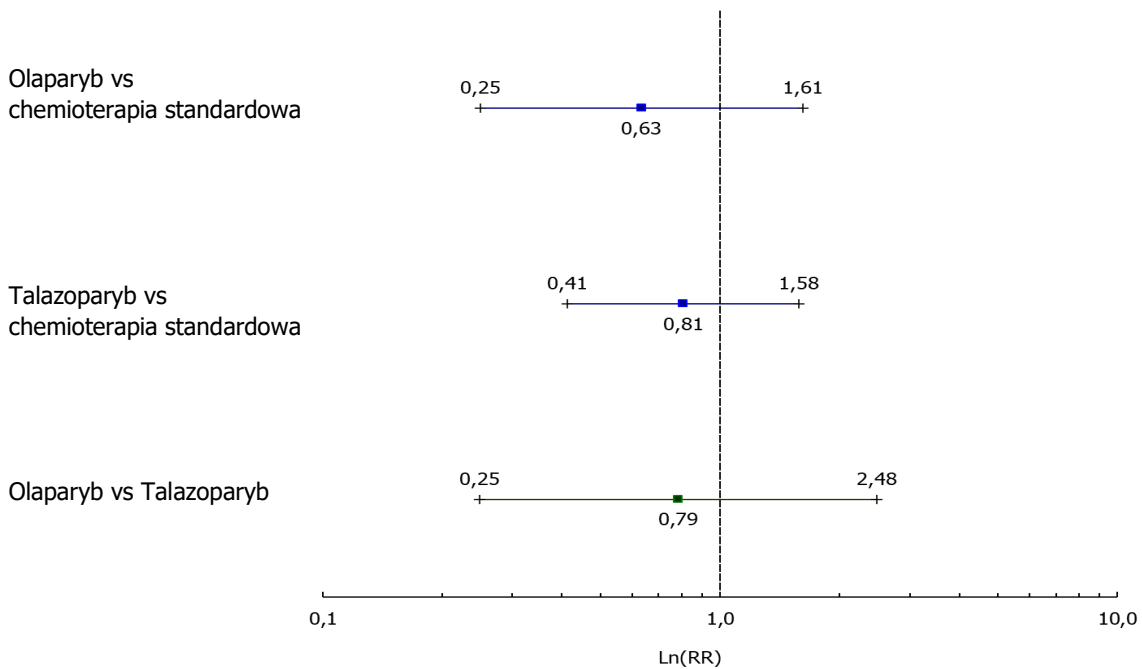
**Wykres 31. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – zaparcia dowolnego stopnia nasilenia.**



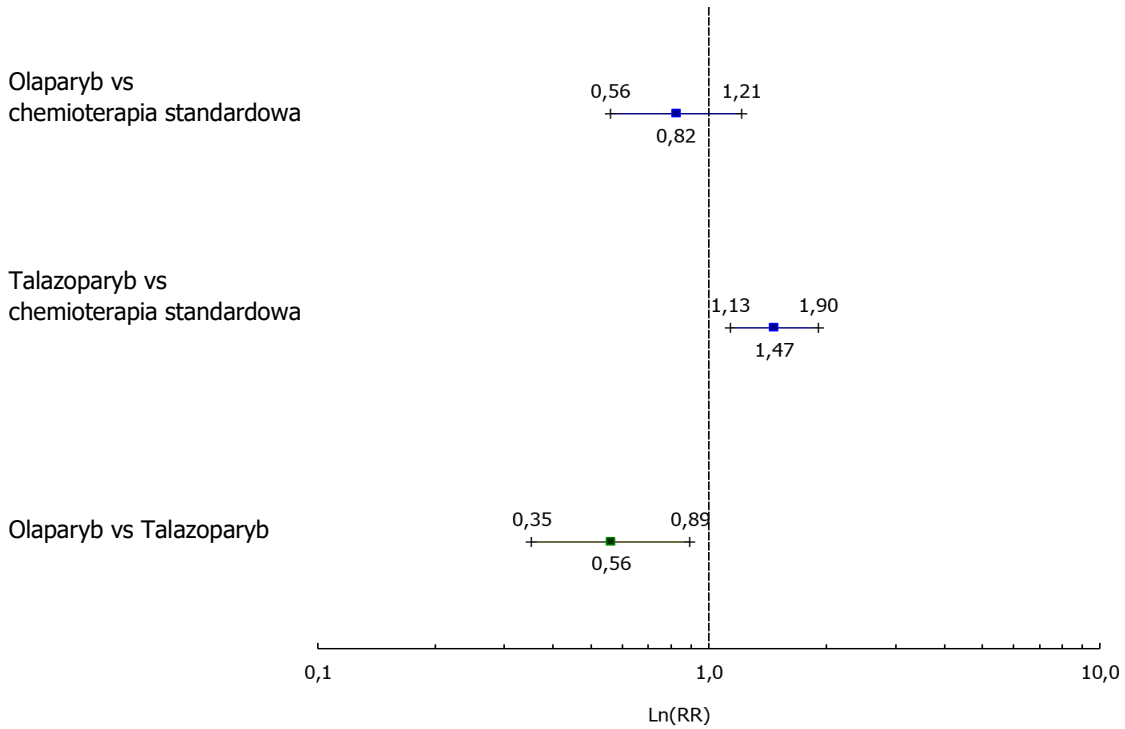
**Wykres 32. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – ból pleców dowolnego stopnia nasilenia.**



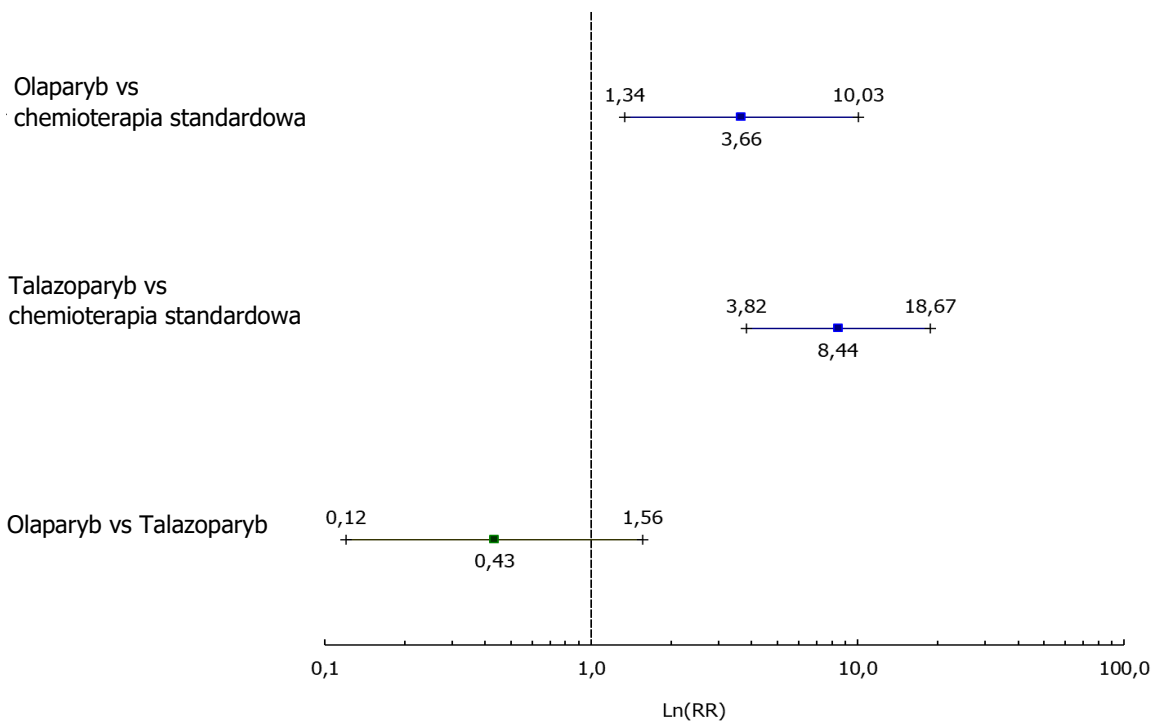
**Wykres 33. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia ogółem.**



**Wykres 34. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi – zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia.**

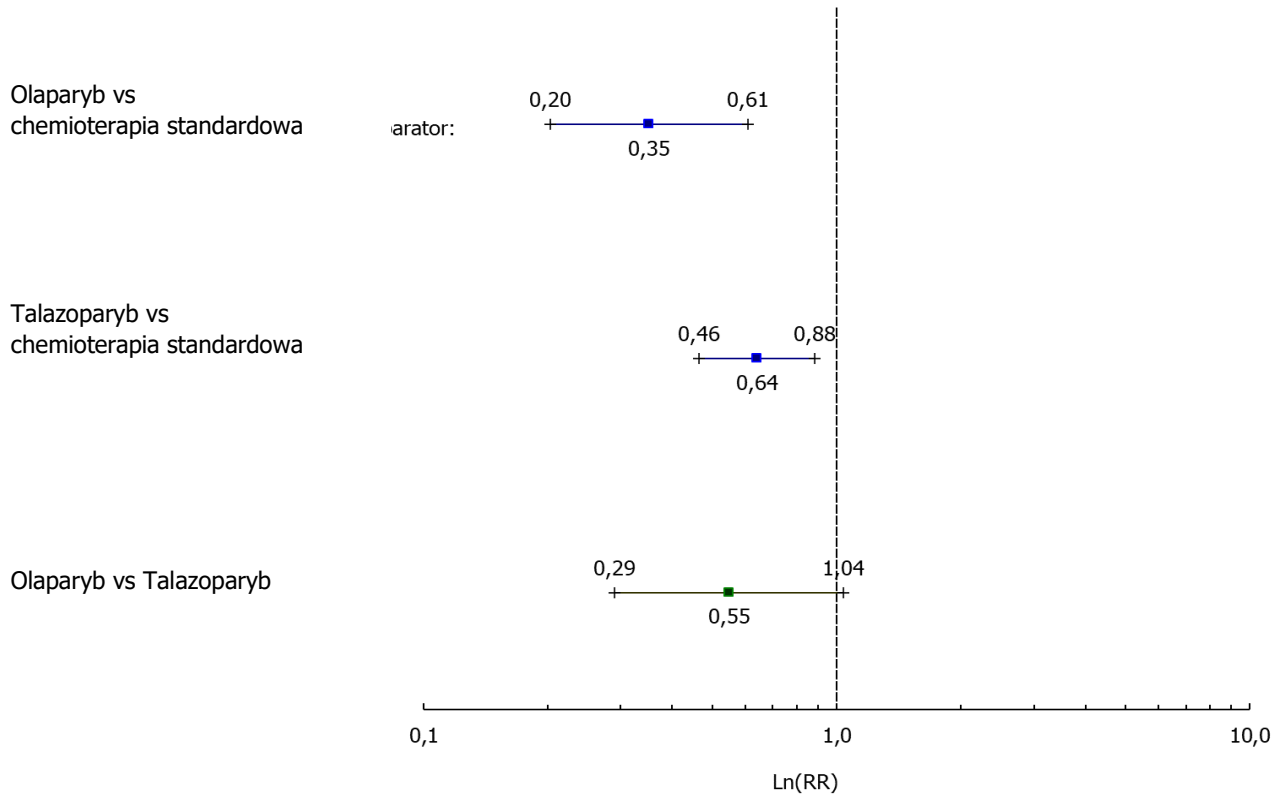


**Wykres 35. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki.**

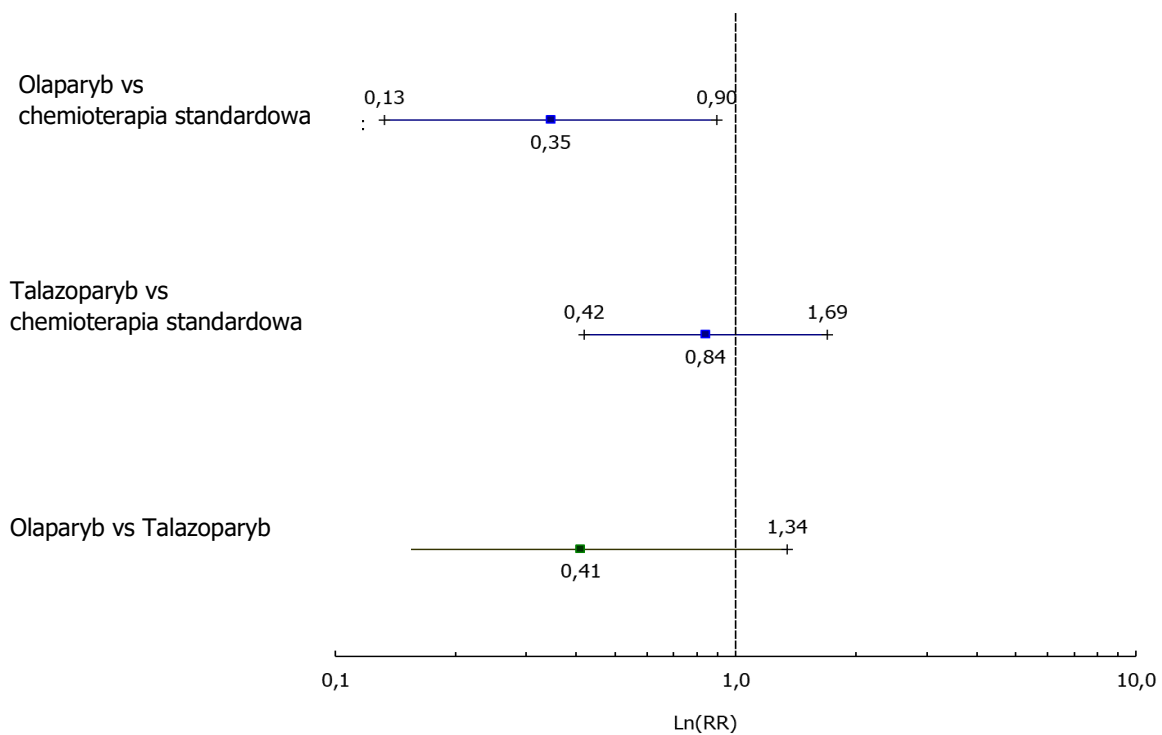




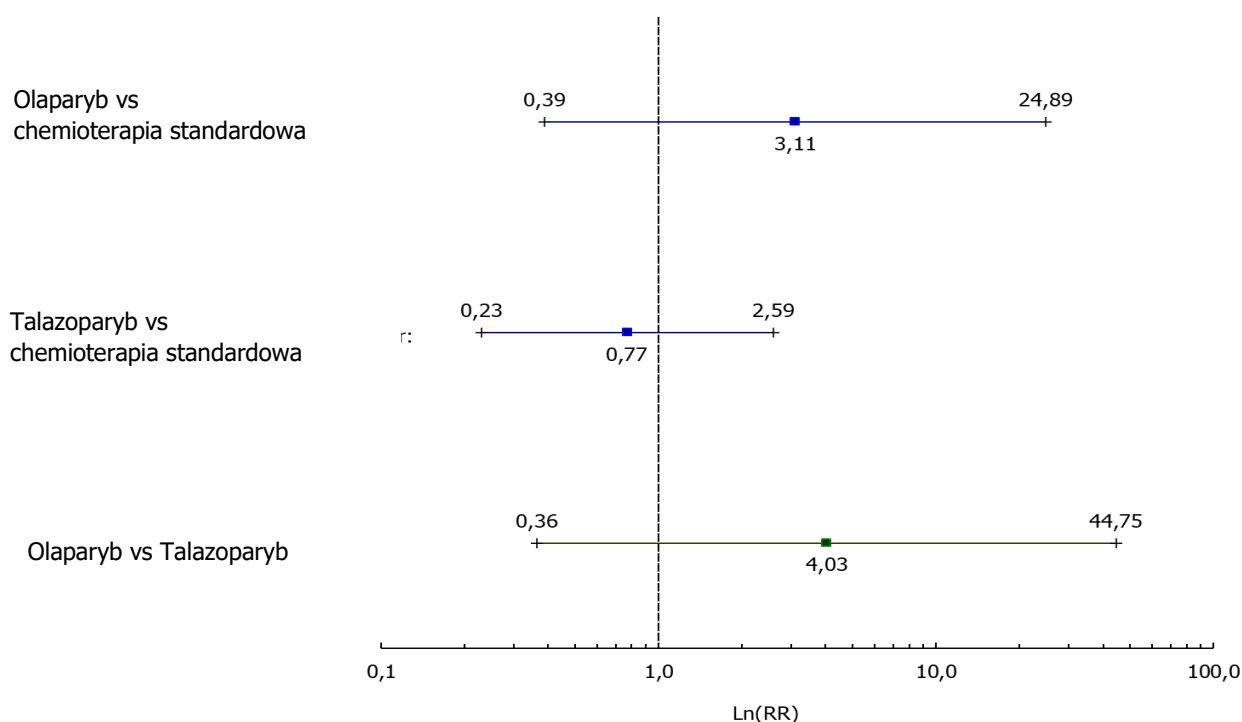
**Wykres 36. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – anemia  $\geq 3$  stopnia nasilenia.**



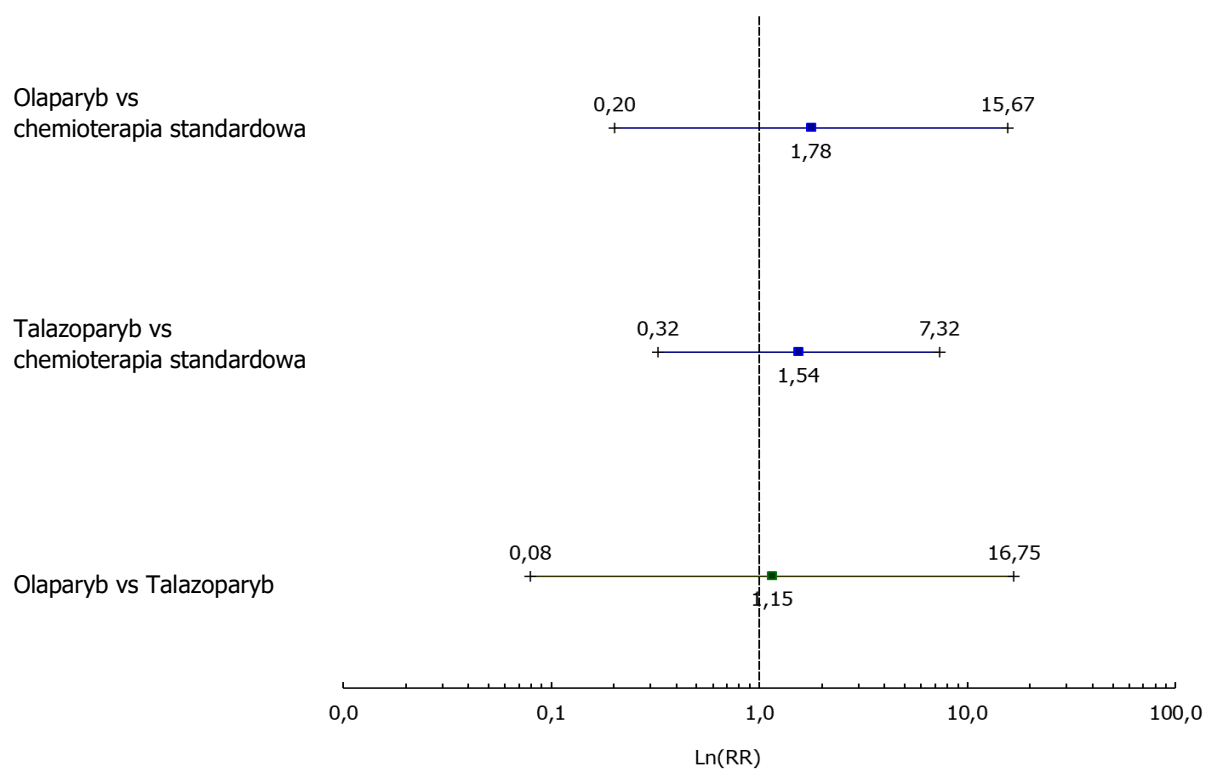
**Wykres 37. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – neutropenia  $\geq 3$  stopnia nasilenia.**



**Wykres 38. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – leukopenia  $\geq 3$  stopnia nasilenia.**



**Wykres 39. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – zmęczenie  $\geq 3$  stopnia nasilenia.**



**Wykres 40. Wynik porównania pośredniego dotyczący zastosowania olaparybu względem talazoparybu w populacji pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi – ból pleców  $\geq 3$  stopnia nasilenia.**

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

**Tabela 60. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie OlympiA [1]-[9].**

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: randomizacja ze stratyfikacją; z zastosowaniem metody permutowanych bloków (wielkość bloku: 4).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: pacjenci i lekarze nie znali kodu alokacji, poza niezależnym centrum statystycznym.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; placebo imitujące olaparyb.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie podwójnie zaślepienie, ocena punktów końcowych przez niezależną komisję.
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)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Dostępne dane wskazują, że zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.

**Tabela 61. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie OlympiAD [10]-[27].**

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: randomizacja ze stratyfikacją, z zastosowaniem centralnego systemu zapowiedzi głosowej (IVRS).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: zastosowanie IVRS zapewni ukrycie kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego w przypadku oceny wskaźników przeżycia	Komentarz: ocena pierwszorzędowego punktu końcowego została przeprowadzona przez niezależną zaślepioną centralną komisję
	Wysokie ryzyko błędu systematycznego w przypadku pozostałych punktów końcowych	Komentarz: ocena drugorzędowych punktów końcowych raportowana przez samych, niez zaślepionych pacjentów
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.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
<b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Dostępne dane wskazują, że zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.

Tabela 62. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie **EMBRACE [48]-[62]**.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
<b>Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: randomizacja ze stratyfikacją.
<b>Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)</b>	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych na temat kodu alokacji.
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)</b>	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego w przypadku oceny wskaźników przeżycia	Komentarz: ocena pierwszorzędowego punktu końcowego została przeprowadzona w niezależnym centralnym przeglądzie zaślepionym. Wszystkie badania obrazowe guza były centralnie oceniane przez dwóch radiologów, z oceną orzekającą w przypadku braku zgody co do progresji, zgodnie z centralną kartą obrazowania.
	Wysokie ryzyko błędu systematycznego w przypadku pozostałych punktów końcowych	Komentarz: ocena drugorzędowych punktów końcowych raportowana przez samych, niez zaślepionych pacjentów
<b>Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane.
<b>Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)</b>	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Dostępne dane wskazują, że zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych.

#### 14.11. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH W SKALI NICE

Tabela 63. Ocena badania jednoramiennego zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Badanie o akronimie LUCY [28]-[34]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów – brak danych)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	NIE (0 punktów)
<b>Ocena maksymalna</b>	<b>5 punktów</b>

## 14.12. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR

### 2

Tabela 64. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\*.

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Marsh i wsp. 2019 [40],	McGahan i wsp. 2017 [41]	Burstein i wsp. 2021 [42].
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	NIE	Częściowo TAK
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	TAK	NIE	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	NIE	NIE
	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	NIE	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	Dla badań nie-RCT: TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Marsh i wsp. 2019 [40],	McGahan i wsp. 2017 [41]	Burstein i wsp. 2021 [42].
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE	NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i> ) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	NIE	NIE	NIE
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	<b>WYSOKA UMIARKOWAN A NISKA KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>

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

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

Tabela 65. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyką skali/ kwestionariusza														
<b>Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 4.</b>	<p>Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych</p> <p>1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane.</p> <p>2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane.</p> <p>3 stopień nasilenia: ciężkie działania niepożądane.</p> <p>4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania.</p> <p>5 stopień nasilenia: działania niepożądane zakończone zgonem.</p> <p>[Źródło: <a href="http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf">http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf</a>].</p>														
<b>Kwestionariusz European Organization for Research of Life Questionnaire Quality of Life - Core 30 Items; EORTC QLQ-C30</b>	<p>Skala EORTC służy do określenia jakości życia osób z nowotworem i składa się z 2 części:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>podstawowej – QLQ-C30, która jest wspólna dla wszystkich nowotworów,</li> <li>dotatkowej – charakterystycznej dla danego typu nowotworu.</li> </ul> <p>Jest to międzynarodowe wystandaryzowane narzędzie badawcze składające się z 5 funkcjonalnych skal, 3 skal 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. Zakres punktów do uzyskania w EORTC QLQ-C30 waha się 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.</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. Eur J Cancer. 1999;35(6):939-41].</p>														
<b>Skala sprawności wg Zubroda/WHO/ECOG</b>	<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: <a href="http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/">http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/</a>].</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.														
<b>Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST v. 1.1.</b>	<p><b>Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Rodzaj odpowiedzi na leczenie</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</b></td> <td>Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych &lt; 10 mm</td> </tr> <tr> <td><b>Odpowiedź częściowa (CR; ang. <i>partial response</i>)</b></td> <td>Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym</td> </tr> <tr> <td><b>Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)</b></td> <td>Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD</td> </tr> <tr> <td><b>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</b></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>	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka	<b>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</b>	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm	<b>Odpowiedź częściowa (CR; ang. <i>partial response</i>)</b>	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym	<b>Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)</b>	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD	<b>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</b>	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														
<b>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</b>	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm														
<b>Odpowiedź częściowa (CR; ang. <i>partial response</i>)</b>	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym														
<b>Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)</b>	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD														
<b>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</b>	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany														



Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza			
	<b>Kategorie odpowiedzi na leczenie zmian niemierzalnych na podstawie kryteriów RECIST 1.1.</b>			
	<b>Rodzaj odpowiedzi na leczenie</b>	<b>Charakterystyka</b>		
	<b>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</b>	ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych*		
	<b>Nie-CR i nie-PD</b>	obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych <sup>a</sup>		
	<b>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</b>	wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych		
	*Gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenie markerów nowotworowych.			
<b>Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1.</b>				
<b>Zmiany mierzalne</b>	<b>Zmiany niemierzalne</b>	<b>Nowa zmiana</b>	<b>Ogólna odpowiedź</b>	
CR	CR	Nie	<b>CR</b>	
CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	Nie	<b>PR</b>	
PR	Nie-PD	Nie	<b>PR</b>	
SD	Nie-PD	Nie	<b>SD</b>	
PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie	<b>PD</b>	
Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie	<b>PD</b>	
Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak	<b>PD</b>	
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.]				

## 14.14. TABELE POMOCNICZE

Tabela 66. 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 67. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.

Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Błąd systematyczny doboru próby</b>		
<b>Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)</b>	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).
<b>Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)</b>	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.
<b>Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów</b>		
<b>Zaślepienie uczestników i personelu medycznego</b> <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.
<b>Błąd systematyczny z diagnozowania</b>		
<b>Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych</b> <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.
<b>Błąd systematyczny z wycofania</b>		
<b>Niekompletne dane (utrata z badania)</b> <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.
<b>Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem</b>		

Kategoria	Opis	Komentarz
<b>Wybiórcze raportowanie wyników</b>	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.
<b>Inny błąd systematyczny</b>		
<b>Inne źródło błędu systematycznego</b>	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 68. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.**

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
<b>Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy dane zbierane były prospektywnie?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?</b>	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
<b>Ocena maksymalna</b>	<b>0-8 punktów</b>

**Tabela 69. 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> ) <sup>^^</sup> 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>.<sup>^^</sup>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 70. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2\*.**

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"> <li>- populacja;</li> <li>- interwencja;</li> <li>- komparator;</li> <li>- punkty końcowe.</li> </ul> <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	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? <b>[Kluczowa domena]</b>	<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"> <li>- pytanie (pytania) badawcze;</li> <li>- strategię wyszukiwania;</li> <li>- kryteria włączenia/wykluczenia;</li> <li>- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.</li> </ul> <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> <ul style="list-style-type: none"> <li>- plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ</li> <li>- plan badania przyczyn heterogeniczności;</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	- uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	
<b>3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT);</li> <li>- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.</li> </ul>	TAK NIE
<b>4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego);</li> <li>- przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania;</li> <li>- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań;</li> <li>- przeszukano rejestry badań klinicznych;</li> <li>- uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny;</li> <li>- przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”;</li> <li>- przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE
<b>5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone;</li> <li>- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka.</li> </ul>	TAK NIE
<b>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b>	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań;</li> <li>- LUB dwóch analityków ekstrakowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (<math>\geq 80\%</math>); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków.</li> </ul>	TAK NIE
<b>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE
<b>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- opisano populację;</li> <li>- opisano interwencje;</li> <li>- opisano komparatory;</li> <li>- opisano punkty końcowe;</li> <li>- opisano projekt badania.</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- szczegółowo opisano populację;</li> <li>- szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);</li> <li>- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzono badania (ang. <i>study's setting</i>);</li> <li>- określono ramy czasowe okresu obserwacji.</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE
<b>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]</b>	<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"> <li>- braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ</li> <li>- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</li> </ul> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ</li> <li>- selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</li> </ul>	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> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czynników zakłócających ORAZ</li> <li>- błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</li> </ul>	TAK Częściowo TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	<p><b>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ</li> <li>- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</li> </ul>	Uwzględniono jedynie badania RCT
<p><b>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p>	<p><b>TAK, jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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></li> </ul>	TAK NIE
<p><b>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</b></p>	<p><b>Dla badań RCT:</b></p> <p><b>Tak, jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie;</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;</li> <li>- ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</li> </ul>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
	<p><b>Dla badań nie-RCT:</b></p> <p><b>Tak, jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uzasadniono syntezę danych w meta-analizie</li> <li>- ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła;</li> <li>- 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;</li> <li>- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</li> </ul>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
<p><b>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?</b></p>	<p><b>Tak, jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB;</li> <li>- 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.</li> </ul>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
<p><b>13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]</b></p>	<p><b>Tak, jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego;</li> <li>- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</li> </ul>	TAK NIE
<p><b>14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?</b></p>	<p><b>Tak, jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników;</li> <li>- LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>	TAK NIE
<p><b>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]</b></p>	<p><b>Tak, jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
<p><b>16. Czy przedstawiono informację o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?</b></p>	<p><b>Tak, jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów;</li> <li>- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.</li> </ul>	TAK NIE
<p><b>Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego</b></p>	<p><b>WYSOKA</b> - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>UMIARKOWANA</b> - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p><b>NISKA</b> - 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>	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	<p><b>KRYTYCZNIE NISKA</b> - 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 71. Formularz ekstrakcji danych z badań.**

Badacz: XXXXXXXXXX

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

**14.15. 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**

<b>Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:</b>	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje <i>BRCA1/2</i> . Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
<b>Tytuł Analizy klinicznej:</b>	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje <i>BRCA1/2</i> . Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 14.11.2022 <u>Analiza kliniczna:</u> 16.11.2022

<b>Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku</b>	
<b>Badanie pierwotne</b>	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
<b>Badanie wtórne</b>	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Przegląd systematyczny</b>	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.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	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.
<b>Technologia opcjonalna</b>	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.



Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
<p><b>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</b></p>	<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: czerwiec 2022).</p> <p><u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 20.06.2022).</p>
<p><b>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</b></p>	
<p><b>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?</b></p>	<p>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.</p>
<p><b>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</b></p>	<p>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.</p>
<p><b>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</b></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4 oraz rozdz. 13.1.</p>
<p><b>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</b></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 24.</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4.</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4.</li> <li>• metodyki badań: rozdz. 2.4.</li> </ul>
<p><b>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</b></p>	<p>Tak, <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 8.</p>
<p><b>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</b></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3.; rozdz. 8 (Dyskusja).</li> </ul>
<p><b>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</b></p>	
<p><b>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</b></p>	<p>Nie</p>
<p><b>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?</b></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2.; rozdz. 13.1.</p>
<p><b>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</b></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 13.1.</p>
<p><b>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</b></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 13.1.</p>
<p><b>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</b></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.; rozdz. 13.4.</li> <li>• opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5.; rozdz. 13.4.</li> <li>• charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5.; rozdz. 13.4.</li> <li>• charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5.; rozdz. 13.4.</li> <li>• wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5.; rozdz. 13.4.</li> <li>• informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 13.4.</li> <li>• wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 6.1.; rozdz. 13.4.</li> </ul>
<p><b>4.6.</b> 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><b>4.7.</b> 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><b>5.</b> 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.</p>
<p><b>6.</b> 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><b>7.</b> 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>

## 14.16. 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

<b>Tytuł analizy klinicznej:</b>	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje <i>BRCA1/2</i> . Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań.
<b>Autorzy analizy klinicznej:</b>	
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	06.07.2022

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<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.
<b>2. Analiza kliniczna</b>	
<b>2.1. Dane</b>	
<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. 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 włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania 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).
<b>2.1.1. Źródła danych</b>	
<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 przeszukiwanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 13.1.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> i <a href="http://clinicaltrialsregister.eu">clinicaltrialsregister.eu</a>)?</i>	Tak, rozdz. 13.1.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 13.1.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej;</b></li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi;</li> <li>• przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopismach specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej;</li> <li>• kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych;</li> <li>• <b>przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe;</b></li> <li>• przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych;</li> <li>• <b>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;</b></li> <li>• <b>przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.</b></li> </ul>	
<b>2.1.2. Strategia wyszukiwania</b>	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 13.1.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące 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"> <li>• słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania;</li> <li>• użyte operatory logiki Boole'a;</li> <li>• użyte filtry;</li> <li>• przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania;</li> <li>• liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</li> </ul>	Tak, rozdz. 13.1.
<b>2.1.3. Selekcja informacji</b>	
<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.
<i>Czy rozrózono 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. 2.6.; <b>K.K., K.S.</b>
<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 przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 13.1.
<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.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 13.12.; rozdz. 13.13.
<b>2.1.4. Ocena jakości informacji</b>	
<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. 9 (Dyskusja).

<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. 13.9.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Ostatecznie nie oceniono badań ze względu na brak pełnotekstowych publikacji.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 13.10.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniono zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 13.11.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy.
<b>2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych</b>	
<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. 9 (Dyskusja).
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	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. 9 (Dyskusja).
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 13.13 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
<b>2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności</b>	
<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)
<b>2.2.1. Synteza jakościowa</b>	
<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.
<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"> <li>• liczebności próby dla każdej interwencji;</li> <li>• 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;</li> <li>• 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).</li> </ul>	Tak, rozdz. 5.
<b>2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)</b>	
<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.
<b>2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe</b>	
<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"> <li>• metodę Buchera;</li> <li>• porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison);</li> <li>• metodę Bayesa;</li> <li>• metaanalizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network metaanalysis);</li> <li>• metaregresję.</li> </ul>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison),</li> <li>• porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls),</li> <li>• porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).</li> </ul>	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 nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	Nie dotyczy.
<b>2.3. Ocena bezpieczeństwa</b>	

<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5., rozdz. 7.1.
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5., 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. 13.6.
<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. 13.6.
<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.
<b>2.4. Przedstawienie wyników</b>	
<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
<b>2.5. Ograniczenia</b>	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych</i>	Tak, rozdz. 10.

<i>klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	
<b>2.6. Dyskusja</b>	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Dodatkowo rozdz. 7., 13.6
<b>2.7. Wnioski końcowe</b>	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.