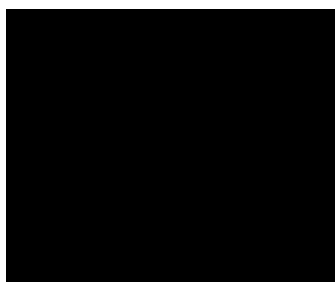




**OLAPARYB (PRODUKT LECZNICZY LYNPARZA®)
W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM
DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PLATYNOWRAŻLIWYM
NAWROTOWYM RAKIEM JAJNIKA
O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU
LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, U KTÓRYCH
UZYSKANO ODPOWIEDŹ NA CHEMIOTERAPIĘ OPARTĄ
NA ZWIĄZKACH PLATYNY
NIEZALEŻNIE OD OBECNOŚCI MUTACJI *BRCA1/2***

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



Kraków, listopad 2022 (aktualizacja: czerwiec 2023)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU.....	8
STRESZCZENIE	9
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	31
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	31
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	31
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	32
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	33
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	35
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	38
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	39
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	39
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	42
2.9. SYNTEZA DANYCH	43
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	47
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	52
4.1. WSTĘP	52
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	53
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU W PORÓWNANIU Z PLACEBO W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTEK Z NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM, RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ BEZ MUTACJI <i>BRCA</i>	57
5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU W PORÓWNANIU Z PLACEBO U PACJENTEK Z NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDŹ (CAŁKOWITĄ LUB CZĘŚCIOWĄ) NA CHEMIOTERAPIĘ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY, BEZ MUTACJI <i>BRCA1/2</i>	63
5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU W PORÓWNANIU Z PLACEBO U PACJENTEK Z NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDŹ (CAŁKOWITĄ LUB CZĘŚCIOWĄ) NA CHEMIOTERAPIĘ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY	76
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU W PORÓWNANIU DO NIRAPARYBU – PORÓWNANIE POŚREDNIE	89
6.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU W PORÓWNANIU POŚREDNIM DO NIRAPARYBU	97
6.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU W PORÓWNANIU POŚREDNIM DO NIRAPARYBU.....	100
7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTEK Z NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM, RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ BEZ MUTACJI <i>BRCA</i> – BADANIE OPINION	107
7.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU U PACJENTEK Z NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDŹ NA CHEMIOTERAPIĘ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY, BEZ MUTACJI <i>BRCA1/2</i>	109
7.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU U PACJENTEK Z NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDŹ NA CHEMIOTERAPIĘ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY, BEZ MUTACJI <i>BRCA1/2</i>	117
8. POZOSTAŁE BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	121

8.1.	WSTĘP DO OMÓWIENIA POZOSTAŁYCH BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	121
8.2.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z POZOSTAŁYCH BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	121
9.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU	126
9.1.	PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU	126
10.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE.....	132
10.1.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH	132
11.	DYSKUSJA	138
12.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ.....	154
13.	WNIOSKI KOŃCOWE	163
14.	BIBLIOGRAFIA.....	166
15.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW	183
16.	ANEKS.....	192
16.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	192
16.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	202
16.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	204
16.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	205
16.5.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	242
16.6.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	251
16.7.	WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU.....	266
16.8.	WYNIKI I WNIOSKI Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH.....	302
16.9.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAN KLINICZNYCH (RCT).....	328
16.10.	OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH ZGODNIE W SKALI NOS.....	330
16.11.	OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE.....	333
16.12.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2.....	334
16.13.	PORÓWNANIE POŚREDNIE OLAPARYBU WZGLĘDEM NIRAPARYBU – ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	347
16.14.	WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI PORÓWNANIA POŚREDNIEGO OLAPARYBU Z NIRAPARYBEM - ANALIZA PODSTAWOWA.....	358
16.15.	OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	384
16.16.	TABELE POMOCNICZE.....	387
16.17.	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, O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”	393
16.18.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMIT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU.....	396

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AML	ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i> ; Ostra białaczka szpikowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
BRCA	ang. <i>Breast cancer susceptibility gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
BRCA	Białko kodowane przez gen <i>BRCA</i>
BRCAwt	Gen <i>BRCA</i> typu dzikiego (tj. niezmutowany)
CA-125	ang. <i>Carcinoma antigen 125</i> ; Antygen, glikoproteina występująca m.in. na powierzchni nowotworowo zmienionych komórkach jajnika; marker nowotworowy
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CEI	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania
CR	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CrI	ang. <i>Credibile interval</i> ; Przedział wiarygodności
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych opracowane przez <i>National Cancer Institute</i>
CYP	Cytochrom
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny pacjenta z chorobą nowotworową
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EQ-5D-5L	ang. <i>The EuroQoL five dimensions, five level index</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
FACT	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i> ; Narzędzie do oceny funkcjonowania pacjentów z chorobą nowotworową
FACT-O	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - ovarian</i> ; Narzędzie do oceny funkcjonowania pacjentów z chorobą nowotworową – rakiem jajnika
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FIGO	fr. <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i> ; Międzynarodowa Federacja Lekarzy Położników i Ginekologów
FLIE	ang. <i>Functional Living Index-Emesis</i> ; Kwestionariusz do oceny wpływu nudności i wymiotów na jakość życia

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
FOSI	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy/National Comprehensive Cancer Network Ovarian Symptom Index</i> ; Narzędzie do oceny objawów choroby przez pacjentkę
GGN	Górna granica normy
GIS	ang. <i>Genomic instability score</i> ; Złożony wskaźnik niestabilności genomu [wskaźnik HRD]
gBRCA	Mutacja dziedziczna (germinalna) w obrębie genu <i>BRCA</i>
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Ryzyko względne
HRD	ang. <i>Homologous recombination deficiency</i> ; Zaburzenia [niedobór] procesu rekombinacji homologicznej
HRD-dodatni nowotwór	Nowotwór, w którym występują zaburzenia [niedobór] procesu rekombinacji homologicznej
HRD-ujemny nowotwór	Nowotwór, w którym nie występują zaburzenia [niedobór] procesu rekombinacji homologicznej
HRQoL	ang. <i>Health-related quality of life</i> ; Jakość życia warunkowana stanem zdrowia
HRR	ang. <i>Homologous recombination repair</i> ; Rekombinacja homologiczna - mechanizm naprawy podwójnych pęknięć helisy DNA
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MDS	ang. <i>Myelodysplastic Syndrome</i> ; Zespół mielodysplastyczny
MRI	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NLPN	Stosunek liczby neutrofilów/do limfocytów x liczba wcześniejszych terapii opartych na pochodnych platyny
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
OR	ang. <i>Odds ratio</i> ; Iloraz szans
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
ORR	ang. <i>Objective Response Rate</i> ; Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Przeżycie całkowite
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PARP	ang. <i>Poly (ADP-ribose) polymerase</i> ; Polimeraza poli(ADP-rybozy)

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
PARPi	ang. <i>Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor</i> ; Inhibitor polimerazy poli(ADP-rybozy)
PFI	ang. <i>Platinum free interval</i> ; Okres wolny od konieczności stosowania pochodnych platyny
PFS	ang. <i>Progression free survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji choroby
PFS2	Czas przeżycia do drugiej progresji choroby
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PR	ang. <i>Partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i> ; Kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
TDT	ang. <i>Time to treatment discontinuation</i> ; Czas do przerwania leczenia
TFST	ang. <i>Time to first subsequent therapy or death</i> ; Czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu
TSST	ang. <i>Time to second subsequent therapy or death</i> ; Czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii lub zgonu
TOI	ang. <i>Trial Outcome Index</i> ; Sumaryczny wskaźnik dobrostanu fizycznego i funkcjonalnego oraz kluczowych objawów raka jajnika, uzyskany na podstawie kwestionariusza FACT-O
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy, wykorzystywana m.in. w ocenie jakości życia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRC1*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



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 [242]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 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.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



STRESZCZENIE

Rak jajnika jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonka pokrywającego jajnik lub z jego pochodnych albo z ognisk endometriozy w jajniku, których nieumiarkowane i nieprawidłowe namnażanie się prowadzi do powstania guza nowotworowego oraz jego przerzutów do innych tkanek [261], [262], [263]. Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym [263]. Podobne pochodzenie, podobieństwo histologiczne, cechy molekularne, objawy kliniczne i przebieg raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej wskazują, że mogą one stanowić warianty tego samego nowotworu, stąd **wytyczne dotyczące klasyfikacji, diagnostyki i postępowania terapeutycznego w tych schorzeniach są takie same. Szczególną grupę pacjentek stanowią chore z nawrotowym rakiem jajnika, u których rokowanie jest szczególnie niekorzystne. Wznowa raka jajnika występuje u blisko 70%-80% chorych i w takich przypadkach choroba traktowana jest jako proces (stan) przewlekły, w zasadzie niemożliwy do pełnego wyleczenia. Wraz z kolejnymi wznowami choroby, z czasem wyczerpują się opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania w kolejnych liniach leczenia, skraca się czas wolny od progresji choroby oraz zmniejszają się możliwości osiągnięcia odpowiedzi na leczenie [243], [271], stąd też istnieje silna potrzeba zapewnienia możliwie najskuteczniejszej i dobrze tolerowanej terapii w tej grupie chorych.**

Celem leczenia nawrotowego raka jajnika jest utrzymanie i przedłużenie odpowiedzi indukowanej chemioterapią, dalszego opóźnienia postępu choroby, utrzymanie dobrej jakości życia i opóźnienie potrzeby rozpoczęcia kolejnej terapii cytotoksycznej [273].

Obecna sytuacja refundacyjna odnośnie dostępnych opcji leczenia dla chorych z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, pomimo wprowadzenia zmian w programie lekowym B.50, dedykowanym leczeniu tych schorzeń w 2022 roku r., nadal posiada ograniczenia, które nie pozwalają w sposób optymalny prowadzić terapii pacjentek w tym obszarze. Program lekowy B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” w obecnym kształcie, dopuszcza stosowanie inhibitora polimerazy poli(ADP-rybozy) [PARP], olaparybu, w terapii nawrotowego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u pacjentek z obecnością mutacji patogennych lub prawdopodobnie patogennych w genie *BRCA1* lub *BRCA2* (germinalnymi lub somatycznymi), po wcześniejszym stosowaniu przynajmniej dwóch linii chemioterapii z udziałem pochodnych platyny, **niemniej jednak zarejestrowane wskazanie dla olaparybu w przypadku raka nawrotowego jest szersze i obejmuje pacjentów bez względu na status *BRCA1/2*; zatem wysoki odsetek pacjentów z rakiem nawrotowym jest aktualnie pozbawiony dostępu do skutecznego leczenia podtrzymującego.**

Cel analizy klinicznej

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2*.

Z uwagi na fakt, że olaparyb jest aktualnie refundowany w Polsce u chorych z mutacjami *BRCA1/2*, to wskazanie rozpatrywane w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) stanowi w praktyce rozszerzenie obecnie refundowanego wskazania o pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej **bez patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genach *BRCA1* lub *BRCA2* (dziedzicznej lub somatycznej).**

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Schemat PICO (populacja, interwencja, komparator, punktu końcowe) określony w ramach Analizy problemu decyzyjnego i uwzględniony w ramach niniejszego opracowania obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią w praktyce dorośli pacjenci z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji *BRCA1/2*, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny [w populacji z germinalnymi lub somatycznymi, patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2* olaparyb jest aktualnie refundowany w Polsce; wnioskowane wskazanie stanowi w praktyce rozszerzenie aktualnie refundowanego];

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [44];

(C) komparator (interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), który stanowi:

- brak aktywnej terapii (obserwacja/placebo);
- niraparyb (produkt leczniczy Zejula®), z uwagi na wysokie prawdopodobieństwo refundacji w niedalekiej przyszłości w analogicznym wskazaniu;

(O) punkty końcowe (ang. *outcomes*) – wyniki z zakresu skuteczności klinicznej, jakości życia warunkowanej stanem zdrowia oraz profilu bezpieczeństwa.

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. [243];
- 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 [238], 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 [241] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [242];
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji oraz komparatorów;
- 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), *NOS* (badania nierandomizowane z grupą kontrolną), *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 2016 oraz programu StatsDirect 3.

Badania włączone do analizy klinicznej

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

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie *STUDY-19* [1]-[21], uwzględniające porównanie olaparybu względem placebo w populacji pacjentów bez mutacji *BRCA*;
- 5 badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania olaparybu w rozpatrywanej populacji: *OPINION* [22]-[33], *L-MOCA* [34]-[37], *ORZORA* [38]-[40], Nakanishi i wsp. 2021 [41], Takahiro i wsp. 2023 [42];
- 1 opracowanie zawierające porównanie pośrednie olaparybu względem niraparybu w rozpatrywanej populacji: Sackeyfio i wsp. 2017 [43];
- 2 randomizowane badania kliniczne dla komparatora jakim jest niraparyb, w rozpatrywanej populacji pacjentów, które mogły być wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego z olaparybem: badanie *NOVA* [59]-[85] i badanie *NORA*

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[86]-[97];

- 12 przeglądów systematycznych, w tym:
 - 8 przeglądów systematycznych z meta-analizą: Wang i wsp. 2021 [98], Stemmer i wsp. 2020 [99], Xu i wsp. 2020 [100], Luo i wsp. 2022 [101], Wang i wsp. 2022 [102], Yang i wsp. 2020 [103], Gao i wsp. 2021 [104], Chen i wsp. 2022 [105];
 - 4 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Lau i wsp. 2022 [106], Heo i wsp. 2018 [107], Mittica i wsp. 2018 [108], Wang i wsp. 2020 [109];
- 14 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, w tym:
 - 7 dokumentów: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza® [44] oraz streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla ogółu społeczeństwa [45], ulotkę dla produktu Lynparza® amerykańskiej agencji do spraw Żywności i Leków (FDA) [46], informacje z bazy danych *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [47] oraz 3 komunikaty dotyczące olaparybu opublikowane na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i produktów Biobójczych (URPLWMIpB) [48]-[50];
 - 7 badań pierwotnych, niespełniających kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy: Arend i wsp. 2022 [51], Eakin i wsp. 2020 [52], Zhang i wsp. 2022 [53], Ni i wsp. 2021 [54], SOLO-2 [55], Wang i wsp. 2022 [56], Ghosh i wsp. 2022 [57]-[58];
- 7 badań nieopublikowanych: NCT04091204 [110]-[111], NCT04699006 [112], NCT02262273 [113], NCT04573933 [114], NCT03505307 [115], NCT03079687 [116], NCT04152941 [117].

WYNIKI

Efektywność kliniczna olaparybu w porównaniu z placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentek nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA* – wyniki badania STUDY-19

Celem randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego o akronimie STUDY-19 [1]-[21], była ocena efektywności klinicznej olaparybu w postaci kapsułek twardych w bezpośrednim porównaniu do placebo, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (tj. o wysokim stopniu złośliwości; ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Do badania kwalifikowano pacjentki niezależnie od obecności lub nie mutacji *BRCA1* i/lub *BRCA2*, niemniej dokonano analizy danych w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status mutacji *BRCA*.

W badaniu STUDY-19 zastosowano aktualnie wycofaną z obrotu postać farmaceutyczną olaparybu (kapsułki twarde), niemniej jednak:

- chociaż kapsułki twarde i tabletki powlekane nie mogą być używane zamiennie w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci farmaceutycznych, to ekwiwalentem olaparybu w postaci kapsułek twardych w dawce 400 mg/dobę jest dawkowanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych w dawce 300 mg/2x dobę;
- analiza skuteczności i bezpieczeństwa wykazała co najmniej podobne efekty w wyniku stosowania olaparybu w postaci tabletek względem kapsułek;
- zarówno brytyjska agencja NICE jak i polska AOTMiT uznały, że efektywność obu postaci farmaceutycznych olaparybu, tj. kapsułek (w dawce 400 mg/2x dobę) i tabletek powlekanych (w dawce 300 mg/2x dobę) jest taka sama [251], [252];
- rejestracja wnioskowanego wskazania przez EMA opierała się na wynikach badania STUDY-19 oraz badania OPINION [44].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zatem badania dla olaparybu w postaci kapsułek są również reprezentatywne dla olaparybu w postaci tabletek, a uwzględnienie badania STUDY-19 w niniejszej analizie klinicznej jest zasadne.

W okresie od sierpnia 2008 roku do lutego 2010 roku, łącznie 265 pacjentek spełniających kryteria włączenia do badania przydzielonych zostało losowo (w stosunku 1:1) do dwóch grup:

- grupy badanej, w której stosowano olaparyb (w postaci kapsułek, 400 mg dwa razy dziennie; schemat leczenia zgodny z ChPL Lynparza® dla aktualnie wycofanych z obrotu kapsułek [245]), N=136;
- grupy kontrolnej, w której stosowano placebo imitujące olaparyb; N=129 [1].

Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby, braku korzyści za stosowanej terapii lub spełnienia innych kryteriów związanych z zaprzestaniem terapii, w zależności od tego co miało miejsce jako pierwsze [1].

Mediana czasu ekspozycji na przydzielone terapie w momencie przeprowadzenia analizy pierwotnej (przy dojrzałości danych wynoszącej 57,7% dla analizy przeżycia wolnego od progresji, przeprowadzonej w czerwcu 2010 roku) wyniosła 206,5 dnia (zakres od 3 do 468) w grupie olaparybu i 141 dni (zakres od 34 do 413) w grupie placebo [1].

W zakresie przeżycia całkowitego, w badaniu STUDY-19 finalną analizę tego punktu końcowego przeprowadzono w maju 2016 roku, przy dojrzałości danych wynoszącej 79% (w tym punkcie czasowym 14 pacjentów (10%) kontynuowało terapię olaparybem i 1 (1%) w grupie placebo). Mediana okresu obserwacji wyniosła 78 miesięcy [4].

Ogółem, 57 pacjentek w grupie leczonej olaparybem i 61 w grupie leczone placebo miało gen *BRCA* typu dzikiego (*BRCAwt*). Do subpopulacji z *BRCAwt* zaliczano chore bez znanej mutacji *BRCA* (germinalnej lub somatycznej) lub z wariantem o nieznanym znaczeniu (*BRCAvus*) [4].

Skuteczność kliniczna

Stosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, w subpopulacji pacjentek z *BRCAwt* wiązało się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższym:**
 - czasem przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu o 46% (wydłużenie mediany o 1,9 miesiąca);
 - czasem do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej o 55% (wydłużenie mediany o 6 miesięcy);
 - czasem do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej o 37% (wydłużenie mediany o 2,3 miesiąca);
 - niższym ryzykiem wystąpienia zdarzenia [zgonu; NNH=7], w finalnej analizie danych;
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie:
 - przeżycia całkowitego (należy jednakże zaznaczyć, że część pacjentek po progresji choroby w grupie kontrolnej stosowała inhibitory PARP (dane co do ich stosowania podano jedynie dla populacji ogólnej), co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki. Niemniej jednak w zidentyfikowanych referencjach do badania STUDY-19 dane z zakresu OS skorygowane o pacjentów stosujących inhibitor PARP po progresji przedstawiono jedynie w populacji ogólnej oraz subpopulacji z mutacjami *BRCA1/2* [6]);
 - jakości życia warunkowanej stanem zdrowia - nasilenia objawów związanych z chorobą lub wskaźnikami poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem, mierzonymi wynikami kwestionariusza FACT-O (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – ovarian*), FOSI (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy/National Comprehensive Cancer Network Ovarian Symptom Index*) oraz indeksu TOI (ang. *Trial Outcome Index*), co świadczy, że **korzystny efekt działania olaparybu nie wiązał się z pogorszeniem jakości życia.**

Wyniki oceny próbek guza z badania STUDY-19 pod kątem mutacji w genach zaangażowanych w naprawę DNA drogą rekombinacji homologicznej (HRR) oraz określenia wyniku niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD) w teście Myriad MyChoice wskazują, że wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku stosowania olaparybu w porównaniu z placebo było najsilniej

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



widoczne w subpopulacji pacjentek z *BRCAwt* i jest związane z jednoczesnym występowaniem zaburzeń [niedoboru] naprawy DNA metodą rekombinacji homologicznej [7].

Zestawienie wyników badania STUDY-19 dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej olaparybu w porównaniu do placebo, w leczeniu podtrzymującym w subpopulacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, z *BRCA* typu dzikiego (*BRCAwt*).

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych ^	Grupa badana Olaparyb, N=57	Grupa kontrolna Placebo, N=61	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas progresji choroby lub zgonu, mediana [95% CI] (miesiące)	Czerwiec 2010 (dojrzałość danych: 57,7%) [1] (pacjenci z nieznanym statusem mutacji <i>BRCA</i>)	bd	bd	bd	<0,05
	Czerwiec 2010/listopad 2012 [2]	7,4 [5,5; 10,3]	5,5 [3,7; 5,6]	0,54 [0,34; 0,85]	0,0075
Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w subpopulacji z <i>BRCAwt</i>, mediana [95% CI] (miesiące)	Listopad 2012 [2], [18]	12,9 [7,8; 15,3]	6,9 [5,7; 7,3]	0,45 [0,30; 0,67]	0,00009
	Wrzesień 2015 [3]	12,9 [7,8; 15,3]	6,9 [5,7; 9,3]	0,45 [0,30; 0,66]	0,0001
	Maj 2016 (87% dojrzałości danych, finalna analiza) [4]	12,9 [7,8; 15,3]	6,9 [5,7; 9,3]	0,45 [0,30; 0,66]	0,00006
Czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w subpopulacji z <i>BRCAwt</i>, mediana [95% CI] (miesiące)	Listopad 2012 [2], [18]	17,1 [15,2; 20,0]	14,7 [12,8; 18,1]	0,64 [0,42; 0,96]	0,033
	Wrzesień 2015 [3]	17,0 [15,2; 19,8]	14,7 [12,8; 18,3]	0,63 [0,43; 0,94]	0,023
	Maj 2016 (85% dojrzałości danych, finalna analiza) [4]	17,0 [15,2; 19,8]	14,7 [12,8; 18,3]	0,63 [0,43; 0,94]	0,02263
Czas przeżycia całkowitego w subpopulacji z <i>BRCAwt</i>, mediana [95% CI] (miesiące)	Listopad 2012 (dojrzałość danych: 58%) [2], [18]	24,5 [19,8; 35,0]	26,2 [22,6; 33,7]	0,99 [0,63; 1,55]	0,96
	Wrzesień 2015 (77% dojrzałości danych, dla <i>BRCAwt</i> 84%) [3]	24,5 [19,8; 35,0]	26,6 [23,1; 32,5]	0,83 [0,55; 1,24]	0,37
	Maj 2016 (79% dojrzałości danych, finalna analiza) [4], [9], [10]	24,5 [19,8; 35,0]	26,6 [23,1; 32,5]	0,84 [0,57; 1,25]	0,397 (nominanlne)

* dane przedstawione w referencji. ^dojrzałość danych dla populacji ogólnej, wszystkich pacjentek w badaniu, chyba, że zaznaczono inaczej. bd - brak danych. *BRCAwt* (*BRCA* typu dzikiego) – w badaniu definiowano jako chore bez znanej mutacji *BRCA* lub z wariantem o nieznanym znaczeniu (*BRCAvus*).

Profil bezpieczeństwa

W badaniu STUDY-19 [1]-[21] przedstawiono dane dotyczące profilu bezpieczeństwa w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które uzyskały odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2* (populacji ogólnej) jak również w subpopulacji z mutacjami *BRCA1/2*. Z uwagi na cel analizy klinicznej, w ocenie bezpieczeństwa olaparybu uwzględniono jedynie dane w populacji ogólnej.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Najnowsze dane z zakresu bezpieczeństwa, zbierane do maja 2016 roku zostały przedstawione w referencji [4].

W tym czasie 15 pacjentek (11%) stosowało olaparyb przez ponad 6 lat, spośród których 8 miało mutacje *BRCA*, a 7 *BRCA* typu dzikiego (*BRCAwt*; ale u jednej pacjentki w międzyczasie wykryto somatyczną mutację *BRCA*).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii olaparybem należały: nudności, zmęczenie/astenia, wymioty i biegunka.

Stosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, w subpopulacji pacjentek z *BRCAwt* wiązało się z:

- istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia:
 - wstrzymania terapii (NNH=4);
 - wstrzymania terapii w powodu zdarzeń niepożądanych (NNH=4);
 - redukcji dawkowania (NNH=4);
 - redukcji dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych (NNH=4);
 - wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=10);
 - działań niepożądanych (NNH=6);
 - następujących zdarzeń niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia: nudności (NNH=2), zmęczenia (NNH=5), wymiotów (NNH=4), zaparć (NNH=8), anemii (NNH=6), niestrawności (NNH=8), bólu nadbrzusza (NNH=10), zaburzeń smaku (NNH=10), zawrotów głowy (NNH=11), infekcji górnych dróg oddechowych (NNH=12), gorączki (NNH=13), neuropatii obwodowej (NNH=15);
 - zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia (NNH=4), w tym następujących zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia: anemii (NNH=15), bólu pleców (NNH=34);
- istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia:
 - gorących potów (NNT=12) o dowolnym stopniu nasilenia;
- brakiem istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia:
 - przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
 - poszczególnych zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia: biegunki, bólu brzucha, obniżenia apetytu, bólu głowy, bólu pleców, bólu stawów, kaszlu, zapalenia jamy nosowej i gardła, wzdęć, duszności, infekcji dróg moczowych, depresji, neutropenii, bólu podbrzusza, trombocytopenii, zespołu mielodysplastycznego;
 - następujących zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia: nudności, zmęczenia, wymiotów, biegunki, bólu brzucha, zaparć, bólu głowy, bólu nadbrzusza, bólu stawów, duszności, infekcji dróg moczowych, gorączki, neutropenii, trombocytopenii;
 - następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych: anemii, pancytopenii, zaparć, nieżytu żołądka, niedrożności jelita cienkiego, złamania kości ramiennej, duszności;

w momencie przeprowadzenia analizy pośredniej lub finalnej analizy danych, w maju 2016 roku.

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu bezpieczeństwa stosowania olaparybu względem placebo, w ogólnej populacji pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2*) [4] – finalna analiza.

Parametr	Grupa badana Olaparyb n (%), N=136	Grupa kontrolna, placebo, n (%) N=128	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Wstrzymanie terapii	53 (39%)	23 (18%)	2,17 [1,43; 3,33]	<0,05	NNH=4 [3; 9]
Wstrzymanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	47 (35%)	13 (10%)	3,40 [1,97; 5,99]	<0,05	NNH=4 [2; 6]
Redukcja dawkowania	59 (43%)	29 (23%)	1,91 [1,33; 2,80]	<0,05	NNH=4 [3; 10]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Grupa badana Olaparyb n (%), N=136	Grupa kontrolna, placebo, n (%), N=128	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Redukcja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych	35 (26%)	5 (4%)	6,59 [2,78; 15,96]	<0,05	NNH=4 [3; 7]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	8 (6%)	2 (2%)	3,76 [0,93; 15,50]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane (częściowa analiza [2])	25 (18%)	11 (9%)	2,14 [1,12; 4,14]	<0,05	NNH=10 [5; 64]
Działania niepożądane – potencjalnie związane z leczeniem w ocenie badacza (częściowa analiza [2])	121 (89%)	93 (73%)	1,22 [1,06; 1,40]	<0,05	NNH=6 [3; 14]
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	132 (97%)	119 (93%)	1,04 [0,99; 1,12]	>0,05	-
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia	59 (43%)	28 (22%)	1,98 [1,37; 2,91]	<0,05	NNH=4 [3; 9]

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnych.

Wyniki porównania pośredniego olaparybu z niraparybem w leczeniu podtrzymującym u pacjentek nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA*

Nie zidentyfikowano badań uwzględniających bezpośrednie porównanie olaparybu względem niraparybu we wnioskowanym wskazaniu. Odnaleziono natomiast 2 randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne III fazy o akronimach NOVA [59]-[85] oraz NORA [86]-[97], w których porównywano efekty stosowania terapii podtrzymującej niraparybem względem placebo, w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które uzyskały odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny, zatem ogólne kryteria włączenia do ww. badań były zbliżone z kryteriami włączenia do badania STUDY-19, dla olaparybu. Do wszystkich 3 badań kwalifikowano pacjentki niezależnie od statusu mutacji *BRCA*, przy czym w przypadku badania NOVA, wszystkie wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono w kohortach wyodrębnionych ze względu na status germinalnych mutacji *BRCA*, podczas gdy w badaniach STUDY-19 i NORA wyniki przedstawiono zarówno w populacji ogólnej (tzn. niezależnie od statusu mutacji *BRCA*), jak i w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status tego typu mutacji. Niemniej jednak we wszystkich badaniach (NOVA, NORA, STUDY-19) wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ogólnej pacjentek, bez wyodrębnienia danych dla subpopulacji bez mutacji *BRCA*. Pomimo podobnej metodyki, jak i ogólnych kryteriów włączenia istniały pewne różnice pomiędzy badaniami, które stanowią ograniczenia w interpretacji porównania pośredniego wyników tj. definicja pacjentek bez mutacji *BRCA* nieznacznie różniła się pomiędzy badaniem STUDY-19 a badaniami NOVA i NORA – w badaniu STUDY-19 do subpopulacji bez mutacji *BRCA* (zwanej dalej subpopulacją *BRCAwt*) zaliczono zarówno pacjentki z *BRCA* typu dzikiego (tzn. bez mutacji) jak również chore z nieznanym statusem mutacji *BRCA* (mutacje o nieznanym patogenności), natomiast w badaniach NOVA i NORA - wyniki przedstawiono w subpopulacji bez germinalnych mutacji *BRCA*, zatem subpopulacja ta mogła teoretycznie obejmować pacjentki z somatycznymi mutacjami *BRCA*; niemniej jednak somatyczne mutacje stanowią zazwyczaj niewielki odsetek mutacji *BRCA*.

Pomimo pewnych różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów, zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego z uwzględnieniem badania STUDY-19 oraz badań NOVA i NORA. Pod względem charakterystyki wyjściowej tj.:

- wieku, pochodzenia etnicznego (ośrodki głównie w krajach europejskich i USA, Kanadzie);

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- stanu sprawności wg ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*);
- odsetka pacjentek z czasem od ostatniej chemioterapii opartej na związkach platyny do wystąpienia progresji choroby wynoszącym >12 miesięcy;
- liczby wcześniejszych chemioterapii opartych na pochodnych platyny;

populacja pacjentek z badania NOVA była bardziej zbliżona do populacji z badania STUDY-19, niż w przypadku badania NORA. Ponadto w badaniu NORA stosowano początkowy sposób dawkowania niraparybu, który był nieco odmienny od zalecanego w ChPL Zejula® (pierwszych 16 zrandomizowanych pacjentów otrzymało dawkę 300 mg, zalecaną w ChPL Zejula® [280], natomiast w przypadku pozostałych pacjentów dawkę początkową dobierano na podstawie masy ciała i liczby płytek krwi, zgodnie z dawkowaniem z ChPL Zejula® dla leczenia podtrzymującego wczesnego raka jajnika, a nie dawkowania dla raka nawrotowego). Z uwagi na powyższe argumenty, podstawowe porównanie pośrednie przeprowadzono z uwzględnieniem badań STUDY-19 i NOVA, natomiast w ramach analizy wrażliwości wykonano porównanie pośrednie z uwzględnieniem badania STUDY-19 oraz badań NOVA i NORA. Wyniki porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością, z uwagi na powyższe ograniczenia.

Skuteczność kliniczna – porównanie pośrednie olaparybu z niraparybem

Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy olaparybem a niraparybem, w populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, bez mutacji *BRCA* w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (w tym w ramach analizy wrażliwości, z uwzględnieniem dodatkowo badania NORA);
- czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej;
- czasu przeżycia całkowitego (niemniej jednak w przypadku niraparybu dostępne dane z zakresu przeżycia całkowitego pochodziły z przejściowej analizy danych, podczas gdy dla olaparybu – z analizy końcowej).

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności klinicznej olaparybu w pośrednim porównaniu z niraparybem (poprzez placebo) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z bez mutacji *BRCA*.

Parametr	Grupa badana olaparyb	Wspólny komparator		Grupa kontrolna niraparyb
		Placebo	Placebo	
PFS, HR [95% CI]	Pacjentki z <i>BRCA</i> wt, listopad 2012 [2]	NOVA - pacjentki bez <i>gBRCA</i> , czerwiec 2016 [59], [60]		
	HR=0,54 [0,34; 0,85]	HR=0,45 [0,34; 0,61]		
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) HR=1,20 [0,70; 2,07], $p > 0,05$			
TFST, HR [95% CI]	Pacjentki z <i>BRCA</i> wt, maj 2016 [4]	NOVA - pacjentki bez <i>gBRCA</i> , czerwiec 2016 [59]		
	HR=0,45 [0,30; 0,66]	HR=0,55 [0,41; 0,72]		
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed) HR=0,82 [0,50; 1,33], $p > 0,05$			
TFST, HR [95% CI]	Pacjentki z <i>BRCA</i> wt, listopad 2012 [2]	NOVA - pacjentki bez <i>gBRCA</i> , czerwiec 2016 [59]		
	HR=0,45 [0,30; 0,67]	HR=0,55 [0,41; 0,72]		
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed) HR=0,82 [0,50; 1,34], $p > 0,05$			
OS, HR [95% CI]	Pacjentki z <i>BRCA</i> wt, maj 2016 [4]	NOVA – pacjentki bez <i>gBRCA</i> , maj 2016 [84]		
	HR=0,84 [0,57; 1,25]	HR=0,75 [0,45; 1,20]		
Wynik porównania	Analiza podstawowa (model fixed) HR=1,12 [0,60; 2,10], $p > 0,05$			

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Grupa badana olaparyb	Wspólny komparator		Grupa kontrolna niraparyb
		Placebo	Placebo	
pośredniego*				
OS, HR [95% CI]	Pacjentki z <i>BRCA</i> wt, listopad 2012 [2]	NOVA – pacjentki bez g <i>BRCA</i> , maj 2016 [84]		
	HR=0,99 [0,63; 1,55]	HR=0,75 [0,45; 1,20]		
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed) HR=1,32 [0,68; 2,57], p>0,05			

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnych; g*BRCA* – germinalne mutacje *BRCA*; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu]; TFST – czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, OS – czas przeżycia całkowitego.

Profil bezpieczeństwa - porównanie pośrednie olaparybu z niraparybem

Przeprowadzenie porównania pośredniego było możliwe jedynie w populacji ogólnej chorych, tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA*. W badaniu STUDY-19 wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ogólnej na podstawie najbardziej aktualnych danych z referencji [4] (dane zbierane do maja 2016 roku, finalna analiza przy dojrzałości danych dla OS wynoszącej 79%), które jedynie w nieznacznym stopniu różniły się od pierwotnych danych przedstawionych w czasie pierwszej analizy, przeprowadzonej w referencji [1]. Z uwagi na powyższe, zastosowano konserwatywne podejście, i w porównaniu pośrednim wykorzystano najnowsze dane z badania STUDY-19 (w przypadku badań NORA i NOVA dostępne dane pochodziły z analiz pośrednich, zatem odsetek pacjentów ze zdarzeniami/działaniami niepożądanymi może być niższy niż w finalnych analizach).

Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) pomiędzy olaparybem a niraparybem w zakresie ryzyka wystąpienia:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
- poszczególnych zdarzeń niepożądanych, dowolnego stopnia nasilenia, które były raportowane i podobnie definiowane w badaniach dla olaparybu i niraparybu: tj. nudności, zmęczenia/astenii, wymiotów, biegunki, bólu brzucha, zaparcia, anemii, obniżenia apetytu, bólu głowy, niestrawności, bólu pleców, bólu stawów, kaszlu, zawrotów głowy, zapalenia jamy nosowej i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, duszności, infekcji dróg moczowych, zespołu mielodysplastycznego;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- działań niepożądanych;
- poszczególnych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia, które były raportowane i podobnie definiowane w badaniach dla olaparybu i niraparybu: tj. nudności, zmęczenia/astenii, wymiotów, biegunki, bólu brzucha, zaparcia, anemii, obniżenia apetytu, bólu głowy, bólu pleców, bólu stawów, zawrotów głowy, wzdęć, duszności, infekcji dróg moczowych, neutropenii, trombocytopenii;

w populacji ogólnej pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA*) z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej. Wyniki porównania pośredniego są stabilne niezależnie od włączenia lub wykluczenia z porównania pośredniego badania NORA.

Wykazano natomiast istotnie statystycznie większe ($p<0,05$) ryzyko wystąpienia wzdęć (NNH=10) w wyniku stosowania olaparybu niż niraparybu, w analizie podstawowej (wyniki porównania pośredniego z uwzględnieniem badań NOVA i NORA wskazują jednakże na brak istotnych różnic).

Wyniki porównania pośredniego wskazują natomiast na istotnie statystycznie ($p<0,05$) niższe ryzyko wystąpienia:

- neutropenii (wyniki porównania pośredniego z uwzględnieniem badań NOVA i NORA wskazują jednakże na brak istotnych różnic), NNT=4;
- trombocytopenii (wyniki porównania pośredniego z uwzględnieniem badań NOVA i NORA wskazują jednakże na brak istotnych różnic), NNT=2;

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania leczenia, NNH=2;
- zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia w wyniku stosowania olaparybu względem niraparybu [NNT=3] (przy czym analiza wrażliwości z uwzględnieniem badania NORA wykazała brak istotnych statystycznie różnic);

w wyniku stosowania olaparybu w porównaniu z niraparybem.

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu bezpieczeństwa olaparybu w pośrednim porównaniu z niraparybem (poprzez placebo) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, w populacji ogólnej (tj. bez względu na status mutacji *BRCA*).

Parametr	Grupa badana Olaparyb, n/N [4]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Niraparyb, n/N
		Placebo, n/N [4]	Placebo, n/N	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	132/136	119/128	NOVA [59] 171/179	NOVA [59] 367/367
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed – z uwzględnieniem badania NOVA) RR=1,00 [0,93; 1,06], p>0,05			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wstrzymania leczenia	47/136	13/128	NOVA [59] 9/179	NOVA [59] 253/367
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,25 [0,11; 0,58], p<0,05, NNT= 2 [2; 3]			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	35/136	5/128	NOVA [59] 26/179	NOVA [59] 244/367
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed bez badania NORA) RR=1,44 [0,54; 3,82], p>0,05			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	8/136	2/128	NOVA [59] 4/179	NOVA [59] 54/367
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,57 [0,09; 3,56], p>0,05			
Ciężkie zdarzenia niepożądane	25/136 [2]	11/128 [2]	NOVA [59] 27/179	NOVA [59] 110/367
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,57 [0,09; 3,56], p>0,05			
Działania niepożądane	121/136 [2]	93/128 [2]	NOVA [59] 127/179	NOVA [59] 358/367
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,89 [0,79; 1,04], p>0,05			
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia	59/136	28/128	NOVA [59] 41/179	NOVA [59] 272/367
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,61 [0,38; 0,98], p<0,05 NNT=3 [2; 6]			

Wyniki jednoramiennego badania OPINION

Celem jednoramiennego badania OPINION [22]-[33] była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania olaparybu w populacji dorosłych pacjentów, z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, którzy uzyskali odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny (całkowitą, częściową lub brak dowodów na obecność choroby), bez patogennych lub prawdopodobnie patogennych germinalnych mutacji *BRCA*. Pacjenci wcześniej otrzymali ≥ 2 linie leczenia pochodnymi platyny [22]. **Badanie OPINION wraz z badaniem STUDY-19 stanowiło podstawę rejestracji olaparybu we wnioskowanym wskazaniu.**

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platinowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Do badania zrekrutowano 279 pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych w dawce 300 mg 2x dobowo. Leczenie kontynuowano do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub spełnienia innych kryteriów przerwania leczenia. Pacjenci mogli kontynuować stosowanie olaparybu pomimo progresji, jeżeli w opinii badacza odnosili korzyści z takiej terapii i nie spełnili innych kryteriów przerwania leczenia. W momencie przeprowadzenia wstępnej analizy danych w październiku 2020 roku, mediana okresu obserwacji wynosiła 19,2 miesiąca. W tym czasie 71 (25,4%) pacjentów nadal przyjmowało olaparyb, a 85 (30,5%) pacjentów zmarło; dojrzałość danych na potrzeby analizy przeżycia wolnego od progresji wynosiła 75,3% [22].

Kluczowe punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej olaparybu w badaniu OPINION, w zależności od statusu mutacji *BRCA1/2* [22], [26], [27], [28], [31], [32] (dane zbierane do 20.10.2020 roku, chyba, że zaznaczono inaczej).

Status mutacji <i>BRCA</i> /subpopulacja	Liczba zdarzeń, n (%)	Grupa badana, Olaparyb Mediana [95% CI] (miesiące)	Oceniany parametr w 12 miesiącu, % [95% CI]	Oceniany parametr w 18 miesiącu, % [95% CI]
PFS - przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu				
Wszyscy pacjenci (tj. bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>), mediana [miesiące]	210 (75%)	9,2 [7,6; 10,9]	38,5 [32,7; 44,3]	24,3 [19,2; 29,7]
Pacjenci z somatycznymi mutacjami <i>BRCA</i> , mediana [miesiące]	13/27	16,4 [12,8; nie osiągnięto]	73,9 [52,9; 86,6]	49,3 [28,9; 66,7]
Pacjenci HRD-pozytywni, w tym z somatycznymi mutacjami <i>BRCA</i> , mediana [miesiące]	80/121	11,1 [9,2; 14,6]	49,0 [39,7; 57,7]	36,3 [27,6; 45,1]
Pacjenci HRD-pozytywni, bez mutacji somatycznych <i>BRCA</i> , mediana [miesiące]	67/94	9,7 [8,1; 13,6]	41,8 [31,6; 51,7]	32,5 [23,1; 42,3]
Pacjenci HRD-negatywni	96/115	7,3 [5,5; 9,0]	27,0 [19,1; 35,6]	11,3 [5,9; 18,6]
Pacjenci z mutacjami HRR, bez mutacji <i>BRCA</i>	18 (53%)	14,8 [10,8; nie osiągnięto]	60,1 [41,3; 74,6]	43,5 [25,9; 59,8]
Pacjenci bez mutacji HRR, bez mutacji <i>BRCA</i>	163 (82%)	7,6 [7,2; 9,1]	29,7 [41,3; 74,6]	17,5 [12,4; 23,5]
TFST - czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej				
Wszyscy pacjenci (tj. bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>), mediana [miesiące]	-	13,9 [11,5; 16,4]	Odsetek pacjentów żywych i bez kolejnej terapii: 54,1 [48,0; 59,8]	Odsetek pacjentów żywych i bez kolejnej terapii: 40,4 [34,5; 46,1]
TDT - czas do przerwania leczenia				
Wszyscy pacjenci (tj. bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>), mediana [miesiące]	-	9,6 [7,8; 11,1]	Odsetek pacjentów żywych i pozostających na terapii: 40,9 [34,1; 46,6]	Odsetek pacjentów żywych i pozostających na terapii: 28,0 [22,8; 33,3]
PFI - czas bez chemioterapii opartej na pochodnych platyny				
Wszyscy pacjenci (tj. bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>), mediana [miesiące]	-	17,3 [13,9; 23,3]	Odsetek pacjentów żywych i niestosujących kolejnej terapii z pochodnymi platyny: 62,5 [56,4; 68,0]	Odsetek pacjentów żywych i niestosujących kolejnej terapii z pochodnymi platyny: 49,5 [43,3; 55,4]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ogólnie mediana przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wyniosła 9,2 miesiąca [95% CI: 7,6; 10,9]. Odsetek pacjentów bez progresji choroby po 12 i 18 miesiącach wyniósł odpowiednio 38,5% [95% CI: 32,7; 44,3] i 24,3% [95% CI: 19,2; 29,7]. Zgodnie z wynikami uzyskanymi w całej badanej populacji, mediana PFS wyniosła 9,1 miesiąca [95% CI: 7,4; 10,3] w analizie wrażliwości obejmującej tylko pacjentów, u których potwierdzono brak germlinalnej mutacji *BRCA* na podstawie centralnego badania biomarkerów (N = 253) [22]. Najdłuższy czas przeżycia wolny od progresji choroby odnotowano w subpopulacji z somatycznymi mutacjami *BRCA*, a najkrótszy – w subpopulacji pacjentów bez niedoboru procesu rekombinacji homologicznej. W populacji ogólnej pacjentek w badaniu OPINION, mediana czasu do kolejnej terapii przeciwnowotworowej wyniosła 13,9 miesiąca [95% CI: 11,5; 16,4], czasu do przerwania leczenia 9,6 miesiąca [95% CI: 7,8; 11,1] a czasu wolnego od chemioterapii opartej na pochodnych platyny 17,3 miesiąca [95% CI: 13,9; 23,3] [22].

Skuteczność kliniczna olaparybu raportowana w badaniu OPINION, w zależności od statusu mutacji *BRCA1/2* [30] (dane zbierane do 17.09.2021 roku) – finalna analiza przeżycia całkowitego.

Subpopulacja	Zdarzenia, n/N (%)	Wskaźnik przeżycia całkowitego 30-miesięcznego [^] , % [95% CI]
Subpopulacje wyodrębnione ze względu na status mutacji <i>BRCA</i> i HRD		
Wszyscy pacjenci	146/279	54,9
HRD-pozytywni, w tym z somatycznymi mutacjami <i>BRCA</i>	50/121 (41,%)	66,7 [57,5; 74,3]
HRD-pozytywni, bez somatycznych mutacji <i>BRCA</i>	41/94 (43,6%)	65,6 [55,0; 74,3]
Z somatycznymi mutacjami <i>BRCA</i>	9/27 (33,3%)	70,4 [49,4; 83,9]
HRD-negatywni	77/115 (67,0%)	38,9 [29,9; 47,8]

HRD – zaburzenia [niedobór] procesu rekombinacji homologicznej.

W momencie finalnej analizy, mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 32,7 [95% CI: 29,5; 35,3] miesięcy; 24- i 30-miesięczny wskaźnik przeżycia całkowitego oszacowany metodą Kaplana-Meiera wyniósł odpowiednio 65,8% i 54,9%. Najwyższe wskaźniki 30-miesięcznego przeżycia całkowitego obserwowane były w przypadku subpopulacji pacjentów HRD-pozytywnych, w tym z mutacjami somatycznymi *BRCA*, natomiast najniższe w przypadku chorych HRD-negatywnych (tj. bez niedoboru rekombinacji homologicznej) [30].

Jakość życia związana ze zdrowiem

W czasie terapii olaparybem u 64,3% pacjentów zaobserwowano jakąkolwiek poprawę indeksu TOI w dowolnym momencie leczenia, natomiast u 42,6% chorych zaraportowano 10-punktowe pogorszenie indeksu TOI w dowolnym momencie terapii [32].

Analiza profilu bezpieczeństwa

Mediana (zakres) całkowitego czasu trwania leczenia olaparybem w badaniu OPINION wyniosła 9,4 (0,0–31,9) miesięcy w momencie wstępnej analizy danych w październiku 2020 roku [22], [23].

Profil bezpieczeństwa olaparybu, w populacji pacjentek bez mutacji *BRCA* – badanie OPINION [22], [32], [24], [28], [30] (dane zbierane do października 2020 roku lub września 2021 roku).

Parametr	Olaparyb, n (%), N=279
Dane zbierane do października 2020	
Jakiegokolwiek TEAE	267 (95,7%)
TEAE \geq3 stopnia nasilenia	81 (29,0%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	58 (20,8%)
Zdarzenia niepożądane, z wyłączeniem ciężkich	268 (96,1%)

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRC1*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Olaparyb, n (%), N=279
zdarzeń niepożądanych	
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	21 (7,5)
TEAE prowadzące do obniżenia dawki olaparybu	63 (22,6%)
Dane zbierane do września 2021 [30]	
TEAE ≥ 3 stopnia nasilenia, n (%)	82 (29,4%)
Ciężkie TEAE, n (%)	58 (20,8%)
TEAE prowadzące do wstrzymania dawkowania, n (%)	139 (49,8%)
TEAE prowadzące do redukcji dawkowania, n (%)	65 (23,3%)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	23 (8,2%)

TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) – wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) wszystkich stopni i TEAE stopnia ≥ 3 wg kryteriów CTCAE zgłaszano odpowiednio u 96% i 29% pacjentów stosujących olaparyb [22].

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie leczenia, niezależnie od stopnia nasilenia były nudności (48,4%) i zmęczenie/osłabienie (44,1%); najczęstszymi TEAE stopnia ≥ 3 według CTCAE były niedokrwistość (13,6%) i zmęczenie/osłabienie (3,2%). Ciężkie TEAE wystąpiły u 19,7% pacjentów, z których najczęściej raportowano niedokrwistość (7,9%); wszystkie inne poważne TEAE wystąpiły u <2% pacjentów każdy [22].

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia doprowadziły do wstrzymania podawania leku, zmniejszenia dawki i przerwania leczenia odpowiednio u 139 (49%), 65 (23%) i 23 (8%) pacjentów, w momencie finalnej analizy [30]. Najczęstszymi TEAE, które doprowadziły do przerwania leczenia, były niedokrwistość u pięciu pacjentów (1,8%) i zmniejszona liczba płytek krwi, depresja, zmęczenie/osłabienie i małopłytkowość, które wystąpiły u każdego z dwóch pacjentów (0,7%) [22]. Zgłoszono jedno śmiertelne TEAE (zachyłstowe zapalenie płuc), ale nie zostało ono uznane przez badacza za związane z zastosowanym leczeniem [22].

Wyniki pozostałych badań o niższej wiarygodności dla olaparybu

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 4 dodatkowe badania kliniczne o niższej wiarygodności, dotyczące zastosowania olaparybu w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny, bez mutacji *BRC1*: 1. badanie jednoramienne L-MOCA [34]-[37], 2. badanie jednoramienne ORZORA [38]-[40], 3. badanie kohortowe Nakanishi i wsp. 2021 [41], 4. badanie retrospektywne Takahiro i wsp. 2023 [42] a także porównanie pośrednie Sackeyfio i wsp. 2017 [43].

Zestawienie kluczowych danych dotyczących metodyki ww. badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zestawienie kluczowych danych dotyczących metodologii badań nierandomizowanych dla olaparybu, stosowanego w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, bez mutacji *BRCA*.

Badanie	Projekt badania	Oceniana interwencja	Dostępne dane dla subpopulacji
L-MOCA [34]-[37]	Badanie eksperymentalne, fazy III, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne, prospektywne	olaparyb – TABLETKI, w dawce 300 mg/ 2x dobę (dawka zgodna z ChPL Lynparza® [44])	wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono w subpopulacjach, w tym w podgrupie z <i>BRCA</i> typu dzikiego (<i>BRCAtwt</i>)
ORZORA [38]-[40]	Badanie obserwacyjne, jednoośrodkowe, dwuramienne, retrospektywne	<u>Kohorta I:</u> nawrót po rozpoczęciu leczenia olaparybem, N=9. <u>Kohorta II:</u> brak nawrotu po rozpoczęciu leczenia olaparybem, N=11. <u>Schemat leczenia w obu kohortach:</u> olaparyb – w dawce 400-600 mg/dobę (podstawowa dawka to 600 mg/dobę; dawkowanie mogło być w razie potrzeby zredukowane do 500 mg/dobę lub 400 mg/dobę). dawka zgodna z ChPL Lynparza® [44]	pacjenci z germinalnymi lub somatycznymi mutacjami <i>BRCA</i> , jak również chorzy z <i>BRCAtwt</i> i jednocześnie występującą mutacją jednego z 13 genów związanych ze szlakiem rekombinacji homologicznej (HRR); niemniej jednak wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono w subpopulacjach, w tym podgrupie z mutacjami HRR innymi niż <i>BRCA</i>
Nakanishi i wsp. 2021 [41]	Badanie fazy IV, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne, prospektywne	olaparyb – kapsułki, w dawce 400 mg/ 2x dobę. dawka zgodna z ChPL Lynparza® dla kapsułek [245]	pacjenci z nieznanym statusem mutacji <i>BRCA</i>
Takahiro i wsp. 2023 [42]	Badanie retrospektywne, jednoośrodkowe, jednoramienne	olaparyb w monoterapii, brak informacji na temat postaci i dawkowania	wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dla ogólnej populacji pacjentów z platynowrażliwym nawracającym rakiem jajnika oraz dla subpopulacji bez HRD/statusem nieznanym (w HRD zawiera się status mutacji <i>BRCA</i>)

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; HRD – zaburzenia [niedobór] rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Deficiency*).

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności klinicznej z badań nierandomizowanych dla olaparybu, stosowanego w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, bez mutacji *BRCA*.

Status mutacji <i>BRCA</i> /subpopulacja	Badanie OPINION [22]-[33]	L-MOCA [34]-[37]	ORZORA [38]-[40]	Nakanishi i wsp. 2021 [41]	Takahiro i wsp. 2023 [42]
PFS (przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu) – olaparyb, mediana [95% CI] (miesiące)					
Wszyscy pacjenci (tj. bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>)	9,2 [7,6; 10,9]	-	-	-	-
Pacjenci z somatycznymi mutacjami <i>BRCA</i>	16,4 [12,8; nie osiągnięto]	16,1 [5,9; nie oszacowano]	-	-	-
Pacjenci HRD-pozytywni, bez mutacji somatycznych <i>BRCA</i>	9,7 [8,1; 13,6]	15,8 [6,9; 22,1]	-	-	16,0 miesiąca
Pacjenci HRD-negatywni	7,3 [5,5; 9,0]	9,2 [7,5; 13,8]	-	-	-

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Status mutacji <i>BRCA</i> /subpopulacja	Badanie OPINION [22]- [33]	L-MOCA [34]- [37]	ORZORA [38]- [40]	Nakanishi i wsp. 2021 [41]	Takahiro i wsp. 2023 [42]
Pacjenci z mutacjami HRR, bez mutacji <i>BRCA</i>	14,8 [10,8; nie osiągnięto]	-	16,4 [10,9; 19,3] (dane zbierane do 2020 roku)	-	-
Pacjenci z <i>BRCA</i> wt	-	11,0 [8,3; 15,8]	-	-	-
Pacjenci z mutacjami HRR	-	18,3 [14,5; 24,1]	-	-	-
Pacjenci bez mutacji HRR (HRRwt)	-	13,3 [8,3; 16,5]	-	-	-
Pacjenci z nieznanym statusem HRD	-	16,4 [7,5; 20,8]	-	-	-
Pacjenci z nieznanym statusem mutacji <i>BRCA</i>	-	-	-	12,9 miesiąca	-
Pacjenci bez HRD/z nieznanym statusem HRD	-	-	-	-	6,5 miesiąca
OS (przeżycie całkowite) – olaparyb, mediana [95% CI] (miesiące)					
Pacjenci z mutacjami HRR innymi niż <i>BRCA</i>	-	-	44,9 [28,9; nie oszacowano]	-	-
Pacjenci bez HRD/z nieznanym statusem HRD	-	-	-	-	23,2

HRD – zaburzenia [niedobór] rekombinacji homologicznej, HRR – geny związane z rekombinacją homologiczną, wt – gen typu dzikiego (tzn. bez mutacji)

W zależności od badania, przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u chorych leczonych olaparybem w ramach leczenia podtrzymującego nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika waha się od 6,5 do 18,3 miesiąca. Wyniki powyższych badań wskazują, że efekty leczenia olaparybem w populacji pacjentów bez mutacji *BRCA* są liczbowo lepsze w subpopulacjach z zaburzeniami [niedoborem] procesu rekombinacji homologicznej (HRD) czy też mutacjami w genach związanych z procesem rekombinacji homologicznej (HRR), w porównaniu z subpopulacjami bez takich zaburzeń (tj. bez HRD i bez mutacji HRR), co pozostaje spójne z wynikami badania STUDY-19.

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu bezpieczeństwa z badań nierandomizowanych dla olaparybu, stosowanego w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny*.

Status mutacji <i>BRCA</i> /subpopulacja	Badanie OPINION [22]- [33] n (%)	L-MOCA [34]- [37] n (%)	ORZORA [38]- [40] n (%)	Takahiro i wsp. 2023 [42] n (%)
Zdarzenia niepożądane				
Pacjenci bez mutacji <i>BRCA</i>	267 (95,7%)	-	-	-
Populacja ogólna (niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA</i>)	-	222 (99,1%)	-	-
Pacjenci z mutacjami HRR innymi niż <i>BRCA</i>	-	-	Nieciężkie: 29 (90,63%)	-
Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia				
Pacjenci bez mutacji <i>BRCA</i>	82 (29,4%)	109 (48,7%)	-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
Pacjenci bez mutacji <i>BRCA</i>	58 (20,8%)	57 (25,4%)	-	-
Pacjenci z mutacjami HRR innymi niż <i>BRCA</i>	-	-	7 (21,88%)	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia				
Pacjenci bez mutacji <i>BRCA</i>	23 (8,2%)	22 (9,8%)	-	-

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z płatynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Status mutacji <i>BRCA</i> /subpopulacja	Badanie OPINION [22]-[33] n (%)	L-MOCA [34]-[37] n (%)	ORZORA [38]-[40] n (%)	Takahiro i wsp. 2023 [42] n (%)
Pacjenci bez HRD lub z nieznanym statusem HRD	-	-	-	1 (2,0%)

*W badaniu Nakanishi i wsp. 2021 [41] nie raportowano danych z zakresu bezpieczeństwa. HRD – zaburzenia [niedobór] rekombinacji homologicznej.

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u >90% pacjentów stosujących olaparyb w rozpatrywanych badaniach, z kolei częstość zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia wahała się od 29,4% w badaniu OPINION [22]-[33] do 48,7% w badaniu L-MOCA [34]-[37]. Odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi był porównywalny w badaniach OPINION, L-MOCA i ORZORA, i wynosił od 21-25%. Częstość przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych była relatywnie niska, i wynosiła od 2,0% w badaniu Takahiro i wsp. 2023 [42] do 9,8% w badaniu L-MOCA.

Niezależnie od badania i uwzględnionej populacji pacjentów, do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania olaparybu należą: nudności, niedokrwistość, neutropenia, wymioty, zmęczenie.

W referencji Sackeyfio i wsp. 2017 [43], przedstawiono wyniki porównania pośredniego metodą Bayesowską, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niraparybu w populacji pacjentów z nawrotowym, płatynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, bez germinalnych mutacji *BRCA* (z badania NOVA) względem olaparybu w subpopulacji z *BRCA*wt (z badania STUDY-19). Wyniki porównania pośredniego wskazują na:

- brak istotnych różnic pomiędzy olaparybem a niraparybem w zakresie:
 - przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacji pacjentek z nawrotowym, płatynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, bez mutacji *BRCA*;
 - czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w subpopulacji pacjentek z nawrotowym, płatynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, bez mutacji *BRCA*;
 - prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania leczenia, przerwania leczenia czy redukcji dawkowania;
- istotnie statystycznie niższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia w wyniku stosowania olaparybu, w porównaniu z niraparybem.

Wyniki zidentyfikowanego porównania pośredniego są zatem spójne z porównaniem pośrednim przeprowadzonym w rozdziale 6 niniejszej analizy klinicznej.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa olaparybu

Olaparyb jest preparatem ogólnie dobrze tolerowanym. Zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie leczenia są najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilone (stopień 1. lub 2. według CTCAE), a w większości przypadków 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 w wielu wskazaniach, obejmujących nowotwory lite z mutacjami w *BRCA1/2*. 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 [44], [45], [46]. Działania niepożądane stopnia ≥ 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%) [44]. 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%) [44].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zidentyfikowano również 4 badania obserwacyjne, które nie spełniały kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy, ale uwzględniały porównanie profilu bezpieczeństwa olaparybu z niraparybem w populacji częściowo zbliżonej do wnioskowanej. Poniżej przedstawiono dane dotyczące punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa terapii, w przypadku których wykazano istotne różnice lub wyraźny trend na korzyść olaparybu lub niraparybu:

- w badaniu Arend i wsp. 2022 [51] wykazano, że profil bezpieczeństwa olaparybu był istotnie korzystniejszy od niraparybu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (definiowanych zbiorczo jako: ostra białaczka szpikowa/zespoły mielodysplastyczne, niedokrwistość, leukopenia/neutropenia, trombocytopenia, ostre uszkodzenie nerek, bóle stawów, zaparcia, biegunka, nudności/wymioty, zapalenie skóry/wysypka/wrażliwość na światło, zmęczenie, nadciśnienie, infekcja, bezsenność, zapalenie płuc i nieprawidłowy poziom transaminazy), jak również konieczności redukcji dawkowania;
- w badaniu Eakim i wsp. 2020 [52] profil bezpieczeństwa olaparybu okazał się być liczbowo lepszy w porównaniu do niraparybu pod względem częstości zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, wymiotów, anemii, nudności czy redukcji dawkowania, natomiast istotnie gorszy pod względem ryzyka trwałego przerwania leczenia i liczbowo gorszy pod względem zmęczenia;
- w badaniu Zhang i wsp. 2022 [53] wykazano, że stosowanie olaparybu w porównaniu z niraparybem wiąże się z:
 - istotnie statystycznie niższym ryzykiem leukopenii i trombocytopenii o dowolnym stopniu nasilenia;
 - trendem wskazującym na liczbowo lepszy profil bezpieczeństwa olaparybu w porównaniu z niraparybem (pomimo stosowania niraparybu w niższej dawce początkowej niż rekomendowana), przy czym istotność statystyczną na korzyść olaparybu uzyskano jedynie w przypadku leukopenii i trombocytopenii o dowolnym stopniu nasilenia;
- w badaniu Ni i wsp. 2021 [54] widoczny był trend wskazujący na liczbowo lepszy profil bezpieczeństwa olaparybu w porównaniu z niraparybem w zakresie częstości trombocytopenii, natomiast w przypadku niedokrwistości obserwowany był trend na korzyść niraparybu.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono także wyniki badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania III fazy o akronimie SOLO-2 [55], dotyczącego zastosowania olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny, z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2* - badanie to omówiono, ponieważ zawiera bezpośrednie porównania olaparybu w postaci tabletek (grupa badana) względem placebo (grupa kontrolna).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 1-2 stopnia w obu grupach terapeutycznych badania SOLO-2 należały: nudności, zmęczenie lub astenia, wymioty, ból brzucha oraz biegunka [55], co było ogólnie zgodne z tendencjami obserwowanymi w badaniu STUDY-19.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu względem placebo w populacji pacjentek z mutacjami *BRCA1/2* wykazało (poniżej przedstawiono jedynie punktu końcowe, w których wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi schematami leczenia):

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższe ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu 1-2 stopnia;
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe ryzyko wystąpienia:
 - nudności, zmęczenia/ astenii, wymiotów, biegunki, zaburzeń smaku, bólu głowy, zmniejszenia apetytu, kaszlu, zawrotów głowy, duszności, anemii, neutropenii, trombocytopenii, wzrostu stężenia kreatyniny lub leukopenii o nasileniu 1-2 stopnia;
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych;
 - zdarzeń niepożądanych będących przyczyną wycofania z dalszego udziału w badaniu;
 - zdarzeń niepożądanych, które wymagały redukcji dawki leku lub chwilowego przerwania dawkowania.

Wyniki zidentyfikowanych badań jednoramiennych Wang i wsp. 2022 oraz Ghosh i wsp. 2022 [57]-[58], przeprowadzonych w populacji, w której większość chorych nie miała mutacji *BRCA* i/lub miała nieznaną status mutacji *BRCA* są zasadniczo spójne z

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



wynikami pozostałych badań uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa olaparybu i wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia, występującymi z częstością $\geq 10\%$, było: zmęczenie, niedokrwistość, leukopenia, nudności, trombocytopenia, anoreksja i niestrawność, głównie 1. – 2. stopnia nasilenia, możliwe do opanowania.

Dane z zakresu bezpieczeństwa wskazują na akceptowalny profilu bezpieczeństwa olaparybu, którego stosowanie wiąże się z wystąpieniem najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilonych, przewidywalnych zdarzeń niepożądanych, zazwyczaj możliwych do opanowania za pomocą modyfikacji dawkowania. Znamienne korzyści kliniczne wynikające z zastosowanego leczenia, w postaci przede wszystkim wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji, przekładają się na opóźnienie konieczności rozpoczęcia kolejnego cyklu chemioterapii. Wyniki większości badań obserwacyjnych przeprowadzonych w populacji pacjentów jedynie częściowo zgodnej z wnioskowaną wskazują, że profil bezpieczeństwa olaparybu wydaje się być korzystniejszy w przypadku części punktów końcowych (w tym zdarzeń niepożądanych 3. – 4. stopnia nasilenia, zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania) w porównaniu z niraparybem.

Wyniki przeglądów systematycznych

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wskazują że inhibitory PARP, w tym olaparyb, stanowią skuteczną opcję leczenia podtrzymującego raka jajnika, w tym nawrotowego, platynowrażliwego [98]-[109]. We wszystkich zidentyfikowanych opracowaniach uwzględniono i przytoczono wyniki badania STUDY-19, stanowiącego podstawę niniejszej analizy klinicznej [98]-[109]. W szeregu przeglądów systematycznych z meta-analizami (zwykłymi lub sieciowymi) przedstawiono wyniki porównania olaparybu względem placebo a także olaparybu w porównaniu pośrednim z aktywnym komparatorem (meta-analizy sieciowe) – niraparybem, w populacji pacjentek z rakiem jajnika [98]-[105].

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności z przeglądów systematycznych z meta-analizami, uwzględniającymi wyniki porównania olaparybu z placebo lub z niraparybem, w populacji pacjentów z rakiem jajnika.

Referencja	Populacja pacjentów z rakiem jajnika uwzględnionych w referencji	Status mutacji <i>BRCA</i> *	Porównanie	PFS [95% CI] lub [95% CrI]	OS [95% CI] lub [95% CrI]
Wang i wsp. 2021 [98]	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Populacja ogólna	Olaparyb vs niraparyb	0,90 [0,68; 1,21]	-
			Olaparyb vs placebo	0,32 [0,26; 0,40]	-
Stemmer i wsp. 2020 [99]	Nowo rozpoznany lub platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Populacja ogólna	Olaparyb vs placebo	0,72 [0,57; 0,91]	0,48 [0,37; 0,63]
		<i>BRCA</i> wt	Olaparyb vs placebo	0,58 [0,37; 0,92]	-
Xu i wsp. 2020 [100]	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Populacja ogólna	Olaparyb vs placebo	0,35 [0,25; 0,49]	-
			Niraparyb vs olaparyb	1,1 [0,72; 1,6]	-
Luo i wsp. 2022 [101]	Nowo rozpoznany lub platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Populacja ogólna	Olaparyb vs placebo	0,32 [0,19; 0,52]	0,77 [0,59; 1,04]
		Populacja ogólna	Olaparyb vs niraparyb	0,64 [0,30; 1,42]	1,11 [0,59; 2,11]
		<i>BRCA</i> wt	Olaparyb vs placebo	0,54 [0,22; 1,35]	
		<i>BRCA</i> wt	Olaparyb vs niraparyb	0,97 [0,33; 2,93]	
Wang i wsp. 2022 [102]	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Populacja ogólna	Olaparyb vs placebo	0,31 [0,26; 0,37]	0,73 [CI: 0,60; 0,90]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Populacja pacjentów z rakiem jajnika uwzględnionych w referencji	Status mutacji <i>BRCA</i> *	Porównanie	PFS [95% CI] lub [95% CrI]	OS [95% CI] lub [95% CrI]
Yang i wsp. 2020 [103]	Rak jajnika	W opracowaniu przedstawiono indywidualne wyniki dla badania STUDY-19, natomiast meta-analizę przeprowadzono dla kilku inhibitorów PARP łącznie			
Gao i wsp. 2021 [104]	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika – meta-analiza oparta na modelowaniu	Stwierdzono, że przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w przypadku pacjentów z <i>BRCAwt</i> było podobne do PFS dla pacjentów HRD-dodatnich i nie było istotnej różnicy w PFS między olaparybem, niraparybem i rukaparybem w populacji pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika.			
Chen i wsp. 2022 [105]	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Populacja ogólna	Olaparyb vs brak olaparybu (placebo lub sama chemioterapia)	-	1,24 [1,06; 1,45]

BRCAwt – *BRCA* typu dzikiego (brak mutacji *BRCA*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (lub zgonu); OS – przeżycie całkowite. *populacja ogólna uwzględnia pacjentów niezależnie od braku lub obecności mutacji *BRCA*; w tabeli uwzględniono jedynie zastawienie wyników w populacji ogólnej lub subpopulacji z *BRCAwt*.

Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami są spójne, i wskazują że stosowanie olaparybu w porównaniu z niraparybem, w populacji pacjentek z rakiem jajnika wiąże się z:

- brakiem istotnych różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ogólnej [98], [100], [101];
- brakiem istotnych różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji z *BRCAwt* [101];
- brakiem istotnych różnic w zakresie przeżycia całkowitego w populacji ogólnej [101],

niezależnie od uwzględnienia lub nie w opracowaniach pacjentek z rakiem nowo rozpoznany i nawrotowym, czy tylko z rakiem nawrotowym.

Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami wskazują że stosowanie olaparybu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentek z rakiem jajnika, wiąże się z:

- istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ogólnej pacjentek z rakiem platynowrażliwym, nawrotowym [98], [100], [102];
- istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ogólnej pacjentek z rakiem platynowrażliwym, nawrotowym/nowo rozpoznany [99], [101];
- nieistotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentek z rakiem platynowrażliwym, nawrotowym/nowo rozpoznany z *BRCAwt* [101];
- istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego w populacji ogólnej pacjentek z rakiem platynowrażliwym, nawrotowym/nowo rozpoznany w opracowaniu [99] oraz brakiem różnic w opracowaniu [101];
- istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego w populacji ogólnej pacjentek z rakiem platynowrażliwym, nawrotowym [102].

Zestawienie kluczowych wyników z zakresu bezpieczeństwa z przeglądów systematycznych z meta-analizami, uwzględniającymi wyniki porównania olaparybu z placebo lub z niraparybem, w populacji pacjentów z rakiem jajnika – populacja ogólna*.

Referencja	Populacja pacjentów z rakiem jajnika uwzględnionych w referencji	Porównanie	Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia	Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	Inne zdarzenia niepożądane
Wang i wsp. 2021 [98]	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Olaparyb vs niraparyb	RR=0,73 [95% CI: 0,47; 1,13]	-	-
		Olaparyb vs placebo	RR=2,32 [95% CI: 1,38; 3,58]	-	Istotnie większe ryzyko dla olaparybu w przypadku anemii o 3-4 stopniu nasilenia

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Populacja pacjentów z rakiem jajnika uwzględnionych w referencji	Porównanie	Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia	Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	Inne zdarzenia niepożądane
Stemmer i wsp. 2020 [99]	Nowo rozpoznany lub platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Olaparyb vs placebo	-	-	Istotnie większe ryzyko dla olaparybu w przypadku: - anemii o 3-4 stopniu nasilenia, - anemii, obniżenia apetytu, zawrotów głowy, zaburzeń smaku, niestrawności, duszności, zmęczenia, bólu głowy, nudności, neutropenii, wymiotów, o dowolnym stopniu nasilenia
Xu i wsp. 2020 [100]	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Olaparyb vs placebo	RR= 5,3 [95% CrI: 2,1; 19,0]	-	Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych: RR=2,0 [95% CrI: 1,5; 2,6]
		Niraparyb vs olaparyb	RR=1,6 [95 CrI: 1,6; 2,4]	-	Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych: RR=1,4 [95% CrI: 0,30; 6,3]
Luo i wsp. 2022 [101]	Nowo rozpoznany lub platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Olaparyb vs placebo	RR=2,65 [95% CI: 1,65; 4,37]	-	-
		Olaparyb vs niraparyb	RR=0,27 [95% CI: 0,13; 0,55]	-	-
Wang i wsp. 2022 [102]	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Olaparyb vs placebo	-	-	Istotnie większe ryzyko dla olaparybu w przypadku: Nudności, wymiotów, anemii, biegunki, zaparcia, zaburzeń smaku, obniżenia apetytu, neutropenii, zawrotów głowy, niestrawności
Chen i wsp. 2022 [105]	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Olaparyb vs brak olaparybu (placebo lub sama chemioterapia)	RR=2,13 [1,61; 2,81]	RR=1,54 [1,38; 1,71]	Istotnie większe ryzyko dla olaparybu w przypadku: - nudności, zmęczenia, wymiotów, biegunki, bólu głowy o dowolnym nasileniu; - nudności, zmęczenia, biegunki o ≥ 3 stopniu nasilenia

*populacja ogólna uwzględnia pacjentów niezależnie od braku lub obecności mutacji *BRCA*; w tabeli uwzględniono jedynie zastawienie wyników w populacji ogólnej lub subpopulacji z *BRCAwt*.

Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami wskazują, że stosowanie olaparybu w porównaniu z niraparybem, w populacji ogólnej pacjentek z rakiem jajnika wiąże się z **istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia** [98], [100], [101] niezależnie od uwzględnienia lub nie, w opracowaniach pacjentek z rakiem nowo rozpoznany i nawrotowym, czy tylko z rakiem nawrotowym.

Stosowanie olaparybu w porównaniu z placebo wiąże się natomiast ze **zwiększonym ryzykiem występowania** anemii o 3-4 stopniu nasilenia [98], [99], anemii, obniżenia apetytu, zawrotów głowy, zaburzeń smaku, niestrawności, duszności, zmęczenia, bólu głowy, nudności, neutropenii, wymiotów, o dowolnym stopniu nasilenia [99], [102], [105], przerwania terapii z powodu

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



zdarzeń niepożądanych [100].

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych są spójne z wynikami analizy klinicznej, i wskazują na skuteczność olaparybu w terapii pacjentów niewyselekcjonowanych pod względem mutacji *BRCA*, jak również subpopulacji bez mutacji *BRCA*. Skuteczność olaparybu jest porównywalna z innym inhibitorem PARP, niraparybem, przy jednocześnie niższym ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia.

Wnioski z analizy klinicznej:

Olaparyb jest pierwszym w swojej klasie lekiem należącym do grupy inhibitorów PARP, zarejestrowanym w wielu wskazaniach, w tym między innymi w leczeniu raku jajnika. Zahamowanie enzymów PARP przez olaparyb w komórkach nowotworowych powoduje kumulację uszkodzeń DNA, co prowadzi do wzrostu niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej. Pomimo, że efekty stosowania inhibitorów PARP są szczególnie znamienne w populacji pacjentek z mutacjami *BRCA1/2*, to również chore bez tego typu mutacji mogą odnosić istotne korzyści ze stosowania tej grupy leków. Wynika to z faktu, że stosowanie inhibitorów PARP w szerokiej populacji chorych z rakiem nawrotowym, niewyselekcjonowanych pod kątem mutacji *BRCA1/2* wiąże się ściśle ze zjawiskiem platynowrażliwości. Platyna oraz jej pochodne powodują głównie wewnątrzniowe wiązania krzyżowe DNA, które wymagają sprawnie funkcjonującego szlaku rekombinacji homologicznej (HRR) do skutecznej naprawy. Biorąc pod uwagę, że wrażliwość na platynę i wrażliwość na inhibitor PARP mogą zbiegać się na szlaku rekombinacji homologicznej, wrażliwość na pochodne platyny wskazuje jednocześnie na wrażliwość na inhibitory PARP. Dane kliniczne potwierdzają hipotezę, że guzy wrażliwe na pochodne platyny są jednocześnie bardziej wrażliwe na inhibitory PARP, niż nowotwory odporne na platynę. Tak więc, podczas gdy mutacje *BRCA* i niedobór rekombinacji homologicznej mogą stanowić biologiczne markery wrażliwości na inhibitory PARP, reakcja na pochodne platyny może być również klinicznym wskaźnikiem wrażliwości na te związki.

Stosowanie olaparybu w porównaniu z placebo we wnioskowanej populacji pacjentów wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby, a także czasu do pierwszej lub drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Nie odnotowano istotnych korzyści w zakresie przeżycia całkowitego, co mogło wynikać z faktu, że część pacjentów w grupie kontrolnej stosowała inhibitory PARP po progresji choroby. Należy ponadto zaznaczyć, że korzystny efekt działania olaparybu osiągnany był bez niekorzystnego wpływu na jakość życia związaną ze zdrowiem.

Profil bezpieczeństwa olaparybu jest dobrze poznany w toku wieloletnich badań. Olaparyb jest preparatem ogólnie dobrze tolerowanym. Zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie leczenia są najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilone (stopień 1. lub 2. według CTCAE), a w większości przypadków samoograniczające się oraz niewymagające trwałego przerwania leczenia. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami/działaniami niepożądanymi w trakcie stosowania olaparybu były nudności, uczucie zmęczenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie, ból głowy, neutropenia, kaszel, zaburzenia smaku, leukopenia, zawroty głowy, duszność i niestrawność.

Wyniki porównań pośrednich (porównania pośredniego przeprowadzonego w niniejszej analizie klinicznej oraz w przeglądach systematycznych) są spójne, i wskazują na porównywalną skuteczność olaparybu względem innego inhibitora PARP – niraparybu, w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu do kolejnej terapii przeciwnowotworowej oraz przeżycia całkowitego. Profil bezpieczeństwa obu leków jest również porównywalny w przypadku większości punktów końcowych, za wyjątkiem ryzyka zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia, których ryzyko wystąpienia jest istotnie niższe w przypadku olaparybu, czy niektórych hematologicznych zdarzeń

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



niepożądanych np. neutropenii czy trombocytopenii. Ponadto ww. zależności potwierdzają wyniki badań uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa, które wskazują że profil bezpieczeństwa olaparybu był istotnie korzystniejszy od niraparybu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (definiowanych zbiorczo jako: ostra białaczka szpikowa/zespoły mielodysplastyczne, niedokrwistość, leukopenia/neutropenia, trombocytopenia, ostre uszkodzenie nerek, bóle stawów, zaparcia, biegunka, nudności/wymioty, zapalenie skóry/wysypka/wrażliwość na światło, zmęczenie, nadciśnienie, infekcja, bezsenność, zapalenie płuc i nieprawidłowy poziom transaminazy) a także neutropenii czy trombocytopenii.

Biorąc pod uwagę szczególnie niekorzystne rokowanie w przypadku pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, bez mutacji *BRCA*, leczenie za pomocą olaparybu stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę grupy chorych, które uzyskały odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnej platyny, w zakresie możliwości długofalowego utrzymania odpowiedzi na leczenie i remisji choroby, co przekładało się na opóźnienie dalszego leczenia cytotoksycznego. Należy ponadto zaznaczyć, że inhibitory PARP (w tym olaparyb) są rekomendowane w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, niezależnie od obecności mutacji *BRCA* przez najnowsze wytyczne ESMO (ang. *European Society for Medical Oncology*) [268]-[269], SEOM/GEICO (ang. *Spanish Society of Medical Oncology/Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer*) [266] oraz CCO (ang. *Cancer Care Ontario*) [267].

W związku z powyższymi udokumentowanymi korzyściami, biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę medyczną wdrożenia skutecznej terapii inhibitorem PARP, w ramach wnioskowanego programu lekowego proponowane jest rozszerzenie refundacji olaparybu w leczeniu raka jajnika o pacjentki bez mutacji (germinalnych lub somatycznych) *BRCA*.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2*.

Z uwagi na fakt, że olaparyb jest aktualnie refundowany w Polsce u chorych z mutacjami *BRCA1/2*, to wskazanie rozpatrywane w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) stanowi w praktyce rozszerzenie obecnie refundowanego wskazania o pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej **bez patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genach *BRCA1* lub *BRCA2* (dziedzicznej lub somatycznej)**.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg), stosowanego w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym w ramach proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” [240].

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 [238] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku [242].

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 (C), 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 (C), 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 [238] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy 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] aktualizacja przeprowadzona przez [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, meta-analiz, 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 dla interwencji wnioskowanej przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 19 listopada 2022 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem był ograniczony do 5 lat wstecz (tj. uwzględniono wszystkie najnowsze doniesienia opublikowane od 2017 roku).

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

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

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

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

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

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (██████████ aktualizacja przeprowadzona przez ██████████). 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 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 dla interwencji wnioskowanej przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 19

listopada 2022 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Kryteria włączenia badań pierwotnych

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

- **(P) populację docelową pacjentów** - (ang. *population*) populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią w praktyce dorośli pacjenci z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji *BRCA1/2*, germinalnych lub somatycznych, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny [**w populacji z germinalnymi lub somatycznymi, patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2* olaparyb jest aktualnie refundowany w Polsce; wnioskowane wskazanie stanowi w praktyce rozszerzenie aktualnie refundowanego**];
- **(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [44]; dopuszczano włączenie badań, w których uwzględniono zastosowanie olaparybu w postaci kapsułek twardych, czyli wcześniejszej postaci farmaceutycznej olaparybu, stosowanej w dawce 400 mg/2x dobę [245], czyli dawkowaniu stanowiącym ekwiwalent dawki olaparybu w postaci tabletek (szczegółowe omówienie efektywności i porównanie tych dwóch postaci farmaceutycznych wnioskowanej interwencji przedstawiono w rozdziale 5);
- **(C) komparator** - (ang. *comparison*), czyli interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), który stanowi:
 - brak aktywnej terapii (obserwacja/placebo);
 - niraparyb (produkt leczniczy Zejula®);
- **(O) punkty końcowe** – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;
- **(S) rodzaj badań klinicznych** (ang. *study*):
 - badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a dla dodatkowej oceny bezpieczeństwa także opisy/ serie przypadków w których

- uczestniczyło co najmniej 10 pacjentów);
- o uwzględniano badania przeprowadzone we wnioskowanej populacji pacjentów, ale dopuszczano możliwość włączenia badań pierwotnych przeprowadzonych u chorych niezależnie od mutacji *BRCA*, ale wyniki przedstawiono w podgrupie bez mutacji *BRCA* (tj. chorych z *BRCA* typu dzikiego [*BRCAwt*], chorych z mutacjami *BRCA* o nieznanym znaczeniu [patogenności] – *BRCAvus* czy chorych z nieznanym statusem mutacji *BRCA* [tzn. niepoddanych testom]);
- o badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów, danych z rejestrów badań klinicznych;
- o badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim;
- o badania przeprowadzone na ludziach.

Kryteria włączenia opracowań wtórnych

- **(P) populacja pacjentów** (ang. *population*) - dorośli pacjenci z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji *BRCA1/2*, germinalnych lub somatycznych, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny, przy czym dopuszczano włączenie przeglądów systematycznych uwzględniających szerszą populację pacjentek, tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA* czy linii leczenia podtrzymującego, o ile w analizie uwzględniono i omówiono wyniki kluczowych badań pierwotnych dla olaparybu we wnioskowanym wskazaniu;
- **(I) interwencja wnioskowana** (ang. *intervention*) - podanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [44]; dopuszczano włączenie badań, w których uwzględniono zastosowanie olaparybu w postaci kapsułek twardych, czyli wcześniejszej postaci farmaceutycznej olaparybu, stosowanej w dawce 400 mg/2x dobę [245], czyli dawkowaniu stanowiącym ekwiwalent dawki olaparybu w postaci tabletek (szczegółowe omówienie efektywności i porównanie tych dwóch postaci farmaceutycznych wnioskowanej interwencji przedstawiono w rozdziale 5);
- **(C) komparatory/ refundowane technologie opcjonalne** (ang. *comparison*):
 - o brak aktywnej terapii (obserwacja/placebo);
 - o niraparyb (produkt leczniczy Zejula®);

Dopuszczano do włączenia opracowania, w których uwzględniano jedynie badania jednoramienne dla olaparybu w rozpatrywanej populacji;

- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*):
 - opracowania o cechach przeglądu systematycznego;
 - meta-analiz lub raporty HTA;
 - badania w postaci pełnotekstowych publikacji, opublikowane do 5 lat wstecz (tj. od 2017 roku);
 - badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim;
 - badania przeprowadzone na ludziach.

W analizie skuteczności klinicznej nie będą brane pod uwagę publikacje:

- dotyczące badań pierwotnych, w których olaparyb podawano:
 - w leczeniu innych wskazań/chorób niż nawrotowy, platynowrażliwy rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej bez mutacji *BRCA*;
 - w których nie odniesiono się w żaden sposób do statusu/testowania mutacji *BRCA* (brak danych czy pacjenci mieli *mutacje* *BRCA* lub czy status był nieznany);
 - w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, a także w innych wskazaniach (m.in. leczeniu raka piersi), ale wyniki przedstawiano łącznie dla różnych wskazań;
 - w leczeniu innym niż podtrzymujące;
 - w skojarzeniu z innymi lekami cytotoksycznymi;
 - w populacji pacjentek w wieku poniżej 18. roku życia;
- dotyczące badań:
 - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne;
 - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;
 - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych;
 - oceniających efektywność kosztową;
 - przeprowadzonych na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach *in vitro*;
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy lub raportu HTA);
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu.

W przypadku braku badań uwzględniających bezpośrednio porównania interwencji wnioskowanej ze zdefiniowanymi komparatorami, przeprowadzone zostanie przeszukanie medycznych baz danych w celu identyfikacji randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów, które mogłyby być wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego lub zestawienia wyników.

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 szerszej od zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych (tj. w raku jajnika ogółem). Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty.

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

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

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

Włączano również badania pierwotne uwzględniające bezpośrednio porównania olaparybu z niraparybem, opublikowane w postaci pełnych tekstów, przeprowadzone w populacji pacjentów z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, jedynie częściowo zbieżnej z wnioskowaną populacją (tj. gdzie wyniki z zakresu bezpieczeństwa podawano jedynie w populacji niezależnie od statusu mutacji *BRCA* lub istniało przypuszczenie, że uwzględniano różne linie leczenia inhibitorami PARP

czy część pacjentów stosowała inhibitory PARP w ramach leczenia indukującego remisję a nie leczenia podtrzymującego).

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; table 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 (██████████ aktualizacja przeprowadzona przez ██████████). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań pierwotnych i wtórnych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej ██████████). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

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

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

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonane będzie zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [238].

2.7.1. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku

[238], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [246] 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.) [246].

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

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [246].

2.7.2. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH

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

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

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badania klinicznych z randomizacją, przeprowadzona będzie ocena wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [238], [241]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [241].

Ocena wiarygodności badania jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*). Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [285].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [238]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 16.16. Tabele pomocnicze).

2.7.3. WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA WYNIKÓW

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

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

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [REDAKTOR] aktualizacja przeprowadzona przez [REDAKTOR] 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) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto (Peto OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*).

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

terapeutyczny w określonym czasie obserwacji, natomiast NNH - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji. Zaokrąglenie parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół [244].

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.

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. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM METAANALIZA)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych;
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji;
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego;
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do metaanalizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o

wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

2.9.3. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) interencji wnioskowanej względem komparatorów, posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [255]-[259].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [256] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [258]-[260].

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 wykorzystywani dane przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach posłużono się następującymi przekształceniami:

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

, 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);

$\text{var}(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowego 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).

W sytuacji, gdy w jednym z ramion w badaniach wykorzystywanych do porównania pośredniego, w przypadku danych o charakterze dychotomicznym, u żadnego z pacjentów nie wystąpił oceniany punkt końcowy – obliczano OR (ang. *odds ratio*; iloraz szans) metodą Peto. Z kolei w sytuacji, gdy w jednym z badan wykorzystanych do porównania pośredniego w obu grupach (badanej i kontrolnej) przypadku danych o charakterze dychotomicznym, u żadnego z pacjentów nie wystąpił oceniany punkt końcowy – obliczano parametr RR z automatyczną korektą o wartość 0,5 w każdej z grup.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź [całkowitą lub częściową] na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od statusu mutacji *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. [243].

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, zgodnie z zapisami proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.50 [240] stanowią w praktyce dorośli pacjenci z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji *BRCA1/2*, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny [w populacji z germinalnymi lub somatycznymi, patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2* olaparyb jest aktualnie refundowany w Polsce; wnioskowane wskazanie stanowi w praktyce rozszerzenie aktualnie refundowanego].

Nowotwory złośliwe jajnika wywodzą się z somatycznych komórek nabłonkowych, nienabłonkowych oraz z komórek rozrodczych. Nowotwory jajnika stanowią bardzo heterogenną grupę guzów, których sklasyfikowano ponad 30 różnych rodzajów, skategoryzowanych ze względu na rodzaj komórek, z których powstają. Najczęściej rozpoznawane są nabłonkowe nowotwory złośliwe jajnika czyli raki.

Rak jajnika jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonka pokrywającego jajnik lub z jego pochodnych albo z ognisk endometriozy w jajniku, których nieumiarkowane i nieprawidłowe namnażanie się prowadzi do powstania guza nowotworowego oraz jego przerzutów do innych tkanek. Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym.

Pierwotny rak jajowodu jest rzadko występującym nowotworem, którego etiologia nie jest do końca znana, podobnie jak pierwotny rak otrzewnej, który histopatologicznie jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika [243].

Podobne pochodzenie, podobieństwo histologiczne, cechy molekularne, objawy kliniczne i przebieg raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej wskazują, że mogą one stanowić warianty tego samego nowotworu [243].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wskazują, że w Polsce w 2020 roku łączna liczba zachorowań na raka jajnika (C56) wśród populacji kobiet wynosiła 3 012, natomiast liczba zgonów wyniosła 2 688. **Standaryzowany (względem populacji światowej) współczynnik zapadalności na raka jajnika w 2020 roku wyniósł 8,8 na 100 000 kobiet**, natomiast zgonów 6,2 na 100 000 [262]. Z kolei na nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48) zachorowało 116 kobiet a na nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych (C57) zachorowało 156 kobiet.

Na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2019 roku [282]:

- liczba kobiet z rozpoznaniem C.55 (nowotwór złośliwy jajnika) wynosiła 27 672;
- liczba kobiet z rozpoznaniem C.57 (nowotwory złośliwe innych i nieokreślonych żeńskich narządów płciowych, w tym rak jajowodu) wynosiła 1 820;
- liczba kobiet z rozpoznaniem C.48 (nowotwory złośliwe przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej) wynosiła 1 837.

Z kolei liczba pacjentek wieku ≥ 18 lat, z rozpoznaniem raka jajnika (C.56), raka jajowodu (C57) czy otrzewnej (C.48), które otrzymały karboplatynę lub cisplatynę w ramach chemioterapii wynosiła 6 571 w 2018 roku, 6 664 w 2019 roku i 6 275 w 2020 roku; niemniej jednak nie przedstawiono informacji, w jakich liniach leczenia były stosowane pochodne platyny.

Nie zidentyfikowano danych odnoszących się bezpośrednio do zapadalności i chorobowości pacjentek bez mutacji *BRCA1/2* w Polsce. Dostępne dane odnoszą się głównie do populacji ogólnej pacjentek, bez względu na status mutacji *BRCA1/2*.

Niemniej jednak w analizie weryfikacyjnej dla produktu Zejula® (niraparyb) [282], w zbieżnym wskazaniu dla olaparybu, liczbę chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, bez mutacji *BRCA*, na podstawie publikacji z obszaru onkologii ginekologicznej oszacowano na około 1 000 (w 1 roku refundacji niraparybu – szacunkowo 988 chorych, w 2 roku: 1 007 chorych, w 3 roku: 1 016 chorych).

Z uwagi na niekorzystne rokowanie w przypadku pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, o niskim stopniu zróżnicowania histologicznego, bez mutacji *BRCA*, konieczne jest poszukiwanie i wdrażanie nowych terapii wydłużających przeżycie bez progresji choroby i z uwagi na przewlekły charakter choroby - zapewniających odpowiednią jakość życia pacjentek.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [44], tj. 300 mg/2x dobę.

Olaparyb jest silnym inhibitorem enzymów z rodziny polimeraz poli-ADP-rybozy (PARP-1, PARP-2 i PARP-3), koniecznych do naprawy pęknięć pojedynczych nici DNA. Istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. *base excision repair*, BER). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten zostaje zablokowany na DNA, co hamuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widełki replikacyjne napotykają kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination repair*, HRR) jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku funkcjonalnych elementów HRR (w tym *BRCA1* lub *2*), pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców, co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Przy braku mutacji *BRCA1* lub *BRCA2* szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione [44]. **Brak w pełni funkcjonalnego szlaku HRR jest jednym z kluczowych czynników determinujących platynowrażliwość w raku jajnika i innych nowotworach złośliwych [44]. Zatem platynowrażliwość w przypadku raka jajnika wskazuje na występowanie zaburzeń szlaku HRR i tym samym na wrażliwość na terapię olaparybem.**

Pomimo, że efekty stosowania inhibitorów PARP są szczególnie znamienne w populacji pacjentek z mutacjami *BRCA1/2*, to również chore bez tego typu mutacji mogą odnosić istotne korzyści ze stosowania tej grupy leków.

Dawkowanie olaparybu w zmodyfikowanym programie lekowym [240] jest zgodne z ChPL Lynparza® [44].

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

- brak aktywnej terapii (obserwacja/placebo);

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- niraparyb (produkt leczniczy Zejula®), z uwagi na wysokie prawdopodobieństwo refundacji w niedalekiej przyszłości w analogicznym wskazaniu.

Aktualnie (czerwiec 2023) zarówno niraparyb jak i rukaparyb nie są refundowane w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu, zatem pacjenci z rakiem nawrotowym, bez mutacji *BRCA1/2* nie są poddawani w praktyce żadnemu aktywnemu leczeniu podtrzymującemu, a jedynie obserwacji pod kątem wystąpienia nawrotu (strategia *watch and wait*). **Stąd odpowiednim komparatorem dla olaparybu byłoby stosowanie placebo (czyli brak aktywnej terapii – jedynie obserwacja po zakończeniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny). Wybór ten został potwierdzony przez ekspertów ankietowanych w Analizie weryfikacyjnej dla niraparybu w analogicznym wskazaniu i zaakceptowany przez AOTMiT [282].**

W 2021 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Zejula® (niraparyb) - z dokumentacji wynika, że była to populacja zarówno z mutacjami *BRCA1/2* jak i niezależnie od obecności mutacji w genach *BRCA1/2*; przy czym jednocześnie w analogicznym wskazaniu Prezes AOTMiT wydał negatywną opinię [284].

Istnieje zatem prawdopodobieństwo uzyskania przez niraparyb w najbliższym czasie refundacji w rozpatrywanym wskazaniu, szczególnie że lek jest już finansowany ze środków publicznych w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym nowo rozpoznanego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej, niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2*, w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.50 [285]. W związku z powyższym, niraparyb uwzględniono jako potencjalny przyszły komparator dla olaparybu.

Tabela 1. Wybór potencjalnego komparatora dla niraparybu - na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na czerwiec 2023) [285] – z uwzględnieniem programu lekowego B.50 w populacji pacjentek z nowo rozpoznanym rakiem jajnika, niezależnie od mutacji *BRCA*.

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Niraparibum	Zejula, kaps. twarde, 100 mg, 56 szt.	1236,0, Niraparyb	21 119,63	22 175,61	22 175,61	bezpłatny
	Zejula, kaps. twarde, 100 mg, 86 szt.		31 679,45	33 263,42	33 263,42	

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

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS);
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS);
 - czas do wystąpienia drugiej progresji choroby;

- ryzyko zgonu;
- czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to first subsequent therapy*; TFST);
- czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to second subsequent therapy*; TSST);
- czas do przerwania leczenia lub zgonu (ang. *time to treatment discontinuation or death*; TDT)
- jakość życia (ang. *quality of life*; QoL);
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych [ogółem, ciężkich];
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
 - działań/zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia ≥ 3 zgodnie z CTCAE;
 - rezygnacji z udziału w badaniu/konieczność redukcji dawki leku z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
 - zgonu z powodu działań/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 stosowanego w rozpatrywanej populacji, a także badania dla komparatorów, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

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

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

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

Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo) dotyczących stosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) oraz komparatorów, w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, niezależnie od statusu *BRCA*, w tym bez mutacji *BRCA*.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne dla interwencji wnioskowanej			
Dorośli pacjenci z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z całkowitą lub częściową odpowiedzią na ostatnią chemioterapię opartą na pochodne platyny, w tym subpopulacja pacjentek bez mutacji <i>BRCA</i> (<i>BRCA</i> wt – typu dzikiego)	Olaparyb (kapsułki, 400 mg 2x dobę)* vs placebo	bezpośrednie	Badanie STUDY-19 [1]-[21]
Randomizowane badania kliniczne dla komparatorów			
Dorośli pacjenci z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z całkowitą lub częściową odpowiedzią na ostatnią chemioterapię opartą na platynie, w tym subpopulacja pacjentek bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>	Niraparyb (kapsułki, 200-300 mg/dobę) vs placebo	bezpośrednie	Badanie NOVA [59]-[85]
Dorośli pacjenci pochodzenia chińskiego, z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z całkowitą lub częściową odpowiedzią na ostatnią chemioterapię opartą na platynie, w tym subpopulacja pacjentek bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>	Niraparyb (kapsułki, 200-300 mg) vs placebo	bezpośrednie	Badanie NORA [86]-[97]
Badania o niższej wiarygodności dla olaparybu			
Dorośli z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z całkowitą lub częściową odpowiedzią na ostatnią chemioterapię opartą na platynie, bez mutacji <i>BRCA</i>	Olaparyb (tabletki, 300 mg 2x dobę)	Badanie jednoramienne	Badanie OPINION [22]-[33]
Dorośli pacjenci pochodzenia chińskiego, z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z całkowitą lub częściową odpowiedzią na ostatnią chemioterapię opartą na platynie, w tym subpopulacja pacjentów bez mutacji <i>BRCA</i>	Olaparyb (tabletki, 300 mg 2x dobę)	Badanie jednoramienne	Badanie L-MOCA [34]-[37]
Dorośli z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z całkowitą lub częściową odpowiedzią na ostatnią chemioterapię opartą na platynie, z	Olaparyb (kapsułki, 400 mg 2x dobę)*	Badanie jednoramienne	Badanie ORZORA [38]-[40]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
mutacjami germinalnymi lub somatycznymi <i>BRCA</i> , a także z mutacjami HRR innymi niż mutacje <i>BRCA</i>			
Pacjenci pochodzenia japońskiego, z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, z nieznanym statusem mutacji <i>BRCA</i>	olaparyb – w dawce 400-600 mg/dobę	Badanie dwuramienne, ocena biomarkerów odpowiedzi klinicznej na olaparyb	Badanie Nakanishi i wsp. 2021 [41]
Pacjenci pochodzenia japońskiego, z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika	olaparyb w monoterapii, brak informacji o dawkowaniu i postaci leku	Badanie jednoramienne	Badanie Takahiro i wsp. 2023 [42]
Dorośli z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z całkowitą lub częściową odpowiedzią na ostatnią chemioterapię opartą na platynie, bez mutacji <i>BRCA</i>	olaparyb (kapsułki) vs niraparyb w subpopulacji pacjentów bez mutacji <i>BRCA</i>	Porównanie pośrednie	Sackeyfio i wsp. 2017 [43]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa olaparybu			
Pacjentki z różnymi rakami, w tym z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, jajowodu lub otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, bez mutacji <i>BRCA</i>	<i>European Medicines Agency; EMA (ChPL i EPAR)</i>	Olaparyb	[44], [45]
	ulotka <i>Food and Drug Administration (FDA)</i>		[46]
	<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>		[47]
	URPLWMIpB		[48]-[50]
Pacjentki z rakiem jajnika niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA</i>	Badania nierandomizowane, niespełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy, ale dedykowane stosowaniu olaparybu w monoterapii względem niraparybu, częściowo zbliżonej do wnioskowanej populacji pacjentek	Olaparyb w monoterapii vs niraparyb	Arend i wsp. 2022 [51] Eakin i wsp. 2020 [52] Zhang i wsp. 2022 [53] Ni i wsp. 2021 [54]
Pacjentki z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, jajowodu lub otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, z mutacjami <i>BRCA</i>	Badanie randomizowane, niespełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy, ale dedykowane stosowaniu olaparybu w monoterapii w postaci tabletek w częściowo zbliżonej do wnioskowanej populacji pacjentek pod względem linii i typu raka	Olaparyb w monoterapii (tabletki) vs placebo	Badanie SOLO-2 [55]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*.. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci ambulatoryjni z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej	Badanie jednoramienne, prospektywne, jednoośrodkowe, niespełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy, ale dedykowane stosowaniu olaparybu w częściowo zbliżonej do wnioskowanej populacji pacjentów	Olaparyb w monoterapii (większość pacjentów przyjmowała olaparyb w dawce 600 mg/dobę)		Wang i wsp. 2022 [56]
Pacjentki z nawrotowym rakiem jajnika wrażliwym na platynę, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź po chemioterapii opartej na platynie	Badanie jednoramienne, prospektywne, wieloośrodkowe, niespełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy, ale dedykowane stosowaniu olaparybu w częściowo zbliżonej do wnioskowanej populacji pacjentów	Olaparyb w monoterapii - w dawce 300 mg/2xdobę		Ghosh i wsp. 2022 [57]-[58]
Opracowania (badania) wtórne - przeglądy systematyczne z meta-analizą				
Pacjentki z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika.		Olaparyb vs inhibitory PARP i vs placebo		Wang i wsp. 2021 [98]
Pacjentki z nowo rozpoznany lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika.		Olaparyb vs inhibitory PARP i vs placebo		Stemmer i wsp. 2020 [99]
Pacjentki z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika.		Olaparyb vs inhibitory PARP i vs placebo		Xu i wsp. 2020 [100]
Pacjentki z nowo rozpoznany lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika.		Olaparyb vs inhibitory PARP i vs placebo		Luo i wsp. 2022 [101]
Pacjentki z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika.		Olaparyb vs placebo		Wang i wsp. 2022 [102]
Pacjentki z nowo rozpoznany lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika.		Inhibitory PARP (w tym olaparyb) vs brak zastosowania inhibitorów PARP		Yang i wsp. 2020 [103]
Pacjentki z nawrotowym rakiem jajnika.		Olaparyb vs inhibitory PARP		Gao i wsp. 2021 [104]
Pacjentki z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika.		Olaparyb (w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią) vs grupa kontrolna (brak zastosowania olaparybu – placebo lub chemioterapia)		Chen i wsp. 2022 [105]
Opracowania (badania) wtórne - przeglądy systematyczne bez meta-analizy				
Pacjenci z rakiem jajnika, w tym platynowrażliwym, nawrotowym		Inhibitory PARP, w tym olaparyb		Lau i wsp. 2022 [106]
Pacjentki z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika		Olaparyb		Heo i wsp. 2018 [106]
Pacjentki z różnymi rakami, w tym z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej		Inhibitory PARP, w tym olaparyb		Mittica i wsp. 2018 [108]
Pacjenci z rakiem jajnika		Inhibitory PARP, w tym olaparyb		Wang i wsp. 2020 [109]
Badania nieopublikowane				

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*.. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
<p>Pacjenci z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej – badania, które uwzględniały lub potencjalnie mogą w przyszłości uwzględniać wyniki dla subpopulacji bez mutacji <i>BRCA1/2</i></p>	<p>olaparyb</p>		<p>NCT04091204 [110]-[111], NCT04699006 [112], NCT02262273 [113], NCT04573933 [114], NCT03505307 [115], NCT03079687 [116], NCT04152941 [117]</p>

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA – ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja ds. Leków; FDA – ang. *Food and Drug Administration*; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków; URPLW MiPB – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

*dawkowanie dobowe kapsułek równoważne względem dawkowania dobowego olaparybu w postaci tabletek powlekanych.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU W PORÓWNANIU Z PLACEBO W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENEK Z NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM, RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWEJ BEZ MUTACJI *BRCA*

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne o akronimie STUDY-19 [1]-[21], oceniające efektywność kliniczną olaparybu w postaci kapsułek, w bezpośrednim porównaniu do placebo, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (tj. o wysokim stopniu złośliwości; ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Do badania kwalifikowano pacjentki niezależnie od obecności lub nie mutacji *BRCA1* i/lub *BRCA2*, niemniej dokonano analizy danych w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status mutacji *BRCA*.

Olaparyb w postaci kapsułek twardych vs tabletek powlekanych

W badaniu STUDY-19 olaparyb stosowano w postaci kapsułek twardych. W tej formie farmaceutycznej olaparyb został dopuszczony do obrotu po raz pierwszy na terenie Unii Europejskiej w grudniu 2014 roku, do stosowania w monoterapii, we wskazaniu obejmującym leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym, surowicznym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją *BRCA* (dziedziczną i (lub) somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. W tym samym czasie lek został również zarejestrowany w USA, przez Agencję FDA w leczeniu pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika z mutacją *BRCA* (patogenną lub prawdopodobnie patogenną), które były wcześniej leczone trzema lub więcej liniami chemioterapii [287]. Następnie została opracowana i zarejestrowana nowa postać farmaceutyczna olaparybu – tabletki powlekane, w związku z czym olaparyb w kapsułkach twardych został wycofany z obrotu (w tym w Polsce), w celu uniknięcia potencjalnych błędów, wynikających z różnic w dawkowaniu obu postaci farmaceutycznych [253], [254].

Poniżej przedstawiono kluczowe dane dotyczące skuteczności/bezpieczeństwa a także farmakokinetyki olaparybu w postaci tabletek i kapsułek:

1. Wyniki badania STUDY24 [248]

Na podstawie wyników badania STUDY24 [248] określano optymalną dawkę olaparybu w tabletkach wykazującą aktywność przeciwnowotworową przy zachowaniu dobrej tolerancji leczenia. Schemat dawkowania leku w postaci tabletek powlekanych, odpowiedni do zastosowania w dalszych badaniach klinicznych, został określony na 300 mg dwa razy na dobę.

W wyniku powtarzalnego dawkowania leku w tabletkach, ekspozycja na olaparyb w dawce 300 mg w stanie stacjonarnym była zbliżona lub wyższa niż ekspozycja na tę substancję podawaną w kapsułkach w dawce 400 mg [248].

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

Poza oceną tolerancji różnych dawek olaparybu, w badaniu STUDY24 analizowano również aktywność przeciwnowotworową leku w kohortach pacjentek z rakiem jajnika i mutacją w genie *BRCA*. Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) wynosił 30% we wszystkich kohortach oraz 38% w grupie otrzymującej dawkę 300 mg w tabletkach oraz 42% w wyniku stosowania dawki 400 mg w tabletkach, z kolei odsetek odpowiedzi na leczenie w oparciu o kryteria RECIST i/lub stężenie antygenu CA-125 wynosił 40% we wszystkich kohortach. Procentowe zmniejszenie wielkości zmiany nowotworowej w czasie 8, jak i 16 tygodni stosowania olaparybu było porównywalne w przypadku obu dawek leku w tabletkach (300 mg oraz 400 mg), jak i dawki 400 mg w kapsułkach. Dawka 400 mg olaparybu w tabletkach została określona jako maksymalnie tolerowana, niemniej dawka 300 mg wiązała się z niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń prowadzących do redukcji dawkowania. Dawka 300 mg olaparybu w tabletkach była więc lepiej tolerowana niż dawka 400 mg, przy zachowaniu porównywalnej aktywności przeciwnowotworowej [248].

2. Wyniki meta-analizy Zhang i wsp. 2019 [250]

Celem opracowania Zhang i wsp. 2019 [250] było przygotowanie zintegrowanego modelu farmakokinetyki populacyjnej olaparybu u pacjentów z guzami litymi oraz powiązanie farmakokinetyki olaparybu między preparatami w postaci kapsułek i tabletek. Populacyjny model farmakokinetyczny opracowano na podstawie danych dotyczących stężenia leku w osoczu uzyskanych od 659 pacjentów w 11 badaniach fazy I, II i III dotyczących monoterapii tabletkami/kapsułkami olaparybu. Oszacowano względną biodostępność między preparatami w postaci tabletek i kapsułek, a następnie oceniono względną ekspozycję między dawkami terapeutycznymi olaparybu w postaci tabletek i kapsułek.

Profil stężenie-czas opisano za pomocą modelu dwupredziałowego, z sekwencyjną absorpcją zerowego i pierwszego rzędu oraz eliminacją pierwszego rzędu zarówno dla kapsułek, jak i tabletek o różnych parametrach wchłaniania. Klirens po podaniu dawek wielokrotnych w porównaniu z klirensem po podaniu pojedynczej dawki był zmniejszony o około 15% (autohamowanie). Ciężkość choroby miała wpływ na klirens olaparybu, a moc tabletki na stałą szybkości wchłaniania (K_a). Średnia geometryczna pola powierzchni pod krzywą (AUC) i maksymalnego stężenia (C_{max}) olaparybu po podaniu pojedynczej tabletki 300 mg wynosiły odpowiednio 42,1 $\mu\text{g h/ml}$ i 5,8 $\mu\text{g/ml}$, a średnia

geometryczna AUC i C_{max} w stanie stacjonarnym po podaniu dawki 300 mg w postaci tabletki dwa razy na dobę wynosiły odpowiednio 49,0 $\mu\text{g h/ml}$ i 7,7 $\mu\text{g/ml}$. Względna ekspozycja (AUC) preparatu w postaci tabletek 300 mg jest o 13% wyższa niż preparatu w postaci kapsułek 400 mg. Ponieważ profile bezpieczeństwa i skuteczności dla obu preparatów (kapsułek i tabletek) są podobne, nie oczekuje się żadnego wpływu na profil korzyści do ryzyka w przypadku przejścia pacjentów z postaci kapsułek na tabletki. Przeprowadzona analiza dostarczyła kluczowej oceny wspierającej zarejestrowanie olaparybu w postaci tabletek u pacjentek z rakiem jajnika, niezależnie od statusu mutacji *BRCA*.

3. Badanie pierwotne Banerjee i wsp. 2020 [247]

W retrospektywnym badaniu kohortowym Banerjee i wsp. 2020 [247] porównywano profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w postaci tabletek, po zmianie terapii z olaparybu w postaci kapsułek. Do badania kwalifikowano pacjentów z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej leczonych dwoma postaciami farmaceutycznymi olaparybu. Mediana okresu ekspozycji na olaparyb wynosiła 447 dni dla kapsułek i 218 dni dla tabletek. Do oceny wybrano osiem wstępnie określonych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (CEI): niedokrwistość, zmęczenie, nudności, wymioty i biegunkę (na podstawie częstości występowania we wcześniejszych badaniach klinicznych dla olaparybu) wraz z neutropenią, leukopenią. U łącznie 77% pacjentów nie występowały mutacje *BRCA*, status *BRCA* był nieznan lub brakowało danych.

Tabela 3. Profil bezpieczeństwa olaparybu w badaniu Banerjee i wsp. 2020 [247] - u ponad połowy pacjentów brak danych na temat statusu *BRCA* (brak mutacji lub nieznan status *BRCA*).

Punkt końcowy	Olaparyb, kapsułki, N=48	Olaparyb, Tabletki N=48
Mediana okresu obserwacji [dni]	447	218
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (CEI), n (%)	W ciągu 90 dni od rozpoczęcia leczenia: 22 (46%)	W ciągu 90 dni od rozpoczęcia leczenia: 17 (35%)
Modyfikacje dawkowania, (%)	W ciągu 90 dni od rozpoczęcia leczenia: 8,3%	W ciągu 90 dni od rozpoczęcia leczenia: 10,4%

CEI – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.

W ciągu 90 dni od rozpoczęcia leczenia niższy odsetek pacjentów po przestawieniu na tabletki, względem kapsułek olaparybu, doświadczył zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania (35% vs 46%). Podobny odsetek chorych stosujących kapsułki i tabletki olaparybu wymagał w tym czasie modyfikacji dawkowania. Uzyskane dane wskazują, że profil bezpieczeństwa tabletek olaparybu jest nie gorszy od kapsułek.

Podsumowując:

- zastosowanie olaparybu postaci tabletek powlekanych, możliwych do przyjmowania niezależnie od posiłków, w porównaniu z kapsułkami twardymi, zmniejszyło 4-

krotnie liczbę przyjmowanych tabletek (z 16 do 4), co było dogodniejsze dla pacjentek i zwiększało potencjalnie stosowanie się do zaleceń wynikających z dawkowania;

- **kapsułki twarde i tabletki powlekane nie mogą być używane zamiennie w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci farmaceutycznych; ekwiwalentem olaparybu w postaci kapsułek twardych w dawce 400 mg/dobę jest dawkowanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych w dawce 300 mg/2x dobę;**
- **analiza skuteczności i bezpieczeństwa wykazała co najmniej podobne efekty w wyniku stosowania olaparybu w postaci tabletek względem kapsułek;**
- **zarówno brytyjska agencja NICE jak i polska AOTMiT uznały, że efektywność obu postaci farmaceutycznych olaparybu, tj. kapsułek (w dawce 400 mg/2x dobę) i tabletek powlekanych (w dawce 300 mg/2x dobę) jest taka sama [251], [252];**
- **rejestracja wnioskowanego wskazania przez EMA opierała się na wynikach badania STUDY-19 oraz badania OPINION [44];**

zatem badania dla olaparybu w postaci kapsułek są również reprezentatywne dla olaparybu w postaci tabletek, a uwzględnienie badania STUDY-19 w niniejszej analizie klinicznej jest zasadne.

W okresie od sierpnia 2008 roku do lutego 2010 roku, łącznie 265 pacjentek spełniających kryteria włączenia do badania przydzielonych zostało losowo (w stosunku 1:1) do dwóch grup:

- grupy badanej, w której stosowano olaparyb (w postaci kapsułek, 400 mg dwa razy dziennie), N=136;
- grupy kontrolnej, w której stosowano placebo imitujące olaparyb; N=129 [1].

Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby, braku korzyści za stosowanej terapii lub spełnienia innych kryteriów związanych z zaprzestaniem terapii, w zależności od tego co miało miejsce jako pierwsze [1].

Mediana czasu ekspozycji na przydzielone terapie w momencie przeprowadzenia analizy pierwotnej (przy dojrzałości danych wynoszącej 57,7% dla analizy przeżycia wolnego od progresji, przeprowadzonej w czerwcu 2010 roku), wyniosła 206,5 dnia (zakres od 3 do 468) w grupie olaparybu i 141 dni (zakres od 34 do 413) w grupie placebo [1].

W zakresie przeżycia całkowitego, w badaniu STUDY-19 finalną analizę tego punktu końcowego przeprowadzono w maju 2016 roku, przy dojrzałości danych wynoszącej 79% (w tym punkcie czasowym

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



14 pacjentów (10%) kontynuowało terapię olaparybem i 1 (1%) w grupie placebo). Mediana okresu obserwacji wynosiła 78 miesięcy [4].

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival*; PFS) definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby (według kryteriów RECIST) lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn w ocenie badacza. Dodatkowo przeprowadzono ocenę PFS przez niezależny komitet centralny, a także ocenę PFS w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na różne cechy prognostyczne, w tym ze względu na status mutacji *BRCA*. Analizę PFS przeprowadzono również w subpopulacji pacjentów wyodrębnionej ze względu na występowanie zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej (HRD) [1].

Podsumowanie kluczowych aspektów metodologicznych badania STUDY-19 [1]-[21] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Opis metodyki badania o akronimie STUDY-19 [1]-[21].

Opis metodyki badania	
Metodyka badania	Badanie eksperymentalne, II fazy, z randomizacją (randomizacja centralna, ze stratyfikacją) i podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).
Populacja	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - nawrotowy, surowicy lub z przeważającą komponentą surowiczą, rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (stopień 2 lub 3), rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej; - co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia oparte na chemioterapii zawierającej pochodne platyny; - obiektywna odpowiedź na przedostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny trwająca dłużej niż 6 miesięcy [platynowrażliwość]; - uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny (według kryteriów RECIST 1.0. lub na podstawie stężenia antygenu CA-125); - stężenie antygenu CA-125 poniżej górnego zakresu normy; - randomizacja w okresie 8 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii; - chemioterapia składająca się z co najmniej 4 cykli; - dostępność odpowiednio spreparowanej próbki guza. <p>Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 16.4.).</p>
Grupa badana	Olaparyb (kapsułki) w dawce 400 mg/ 2x dobę, N=136. Schemat leczenia zgodny z ChPL Lynparza dla aktualnie wycofanych z obrotu kapsułek [245], równoważny względem rekomendowanego dawkowania dla tabletek powlekanych.
Grupa kontrolna	Placebo 2x dobę, N=129.
Okres leczenia i obserwacji	<p><u>Okres leczenia:</u> do progresji choroby, do braku korzyści ze stosowanej terapii bądź do momentu spełnienia innych kryteriów związanych z zaprzestaniem terapii.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana okresu obserwacji w momencie finalnej analizy przeżycia całkowitego wynosiła 78 miesięcy (dane zbierane do maja 2016 roku).</p>
Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	<p>W maju 2016 roku (tj. w momencie finalnej analizy danych):</p> <ul style="list-style-type: none"> - w grupie badanej: 122 pacjentki przerwały leczenie (głównie z powodu zgonu, 2 zostały utracone z okresu obserwacji); - w grupie kontrolnej: 127 pacjentek przerwało leczenie (głównie z powodu zgonu, 3 zostały utracone z okresu obserwacji)
Oceniane punkty końcowe	Definicja

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Opis metodyki badania	
Czas przeżycia wolny od progresji; PFS	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <p>Czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby (według kryteriów RECIST) lub zgonu (z jakichkolwiek przyczyn w przypadku braku progresji choroby) - w ocenie badacza.</p> <p>PFS oceniano za pomocą tomografii komputerowej uzyskiwanej co 12 tygodni i obliczano na podstawie pomiarów zmian docelowych i nie docelowych oraz oceny nowych zmian, które zostały zarejestrowane przez badaczy.</p> <p>Analizy wrażliwości:</p> <p>- czas przeżycia wolny od progresji (w oparciu o RECIST) w ocenie centralnej, niezależnej komisji (w sposób zamaskowany).</p>
Czas przeżycia do progresji	Według kryteriów RECIST lub poziomu CA-125, w zależności od tego, który z nich wykazał wcześniejszą progresję (z poziomem CA-125 ocenianym według kryteriów Gynecological Cancer InterGroup)
Wskaźnik kontroli choroby	Zgodnie z wytycznymi RECIST (tj. odsetek pacjentów, u których potwierdzono odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową, stabilizację choroby lub brak objawów choroby przez co najmniej 23 tygodnie)
Obiektywna odpowiedź na leczenia	Określana zgodnie z wytycznymi RECIST lub połączeniem wytycznych RECIST i poziomu CA-125
Parametry oceniane po wystąpieniu progresji	Czas od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (TFST). Czas od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu (TSST).
Czas przeżycia całkowitego; OS	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn.
Pozostałe:	Procentowa zmiana wielkości docelowej zmiany nowotworowej w stosunku do wartości wyjściowej w 12. i 24. tygodniu
Jakość życia (HRQoL) i ocena objawów związanych z chorobą	Zgłaszane przez pacjentki objawy chorobowe oraz jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) mierzono za pomocą wskaźników kwestionariusza Ovarian Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Ovarian (FACT-O). Zgłaszanym przez pacjentkę punktem końcowym dotyczącym objawów związanych z chorobą był wskaźnik objawów jajnikowych FACT/NCCN (FOSI). Obliczano również Indeks TOI, który jest ustalonym pojedynczym indeksem celowanym (wywodzącym się z kwestionariusza FACT-O), który obejmuje najistotniejsze obszary oceny dla pacjentek z rakiem jajnika.
Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane oceniano i klasyfikowano zgodnie z kryteriami <i>Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) wersja 3.0.
Metodyka oceny punktów końcowych	
W analizie skuteczności uwzględniano wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT).	
W analizie bezpieczeństwa uwzględniano wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii.	
Wyniki (głównie z zakresu skuteczności) przedstawiono w populacji ogólnej pacjentów uczestniczących w badaniu, oraz w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status mutacji <i>BRCA</i>, tj. u pacjentów z takimi mutacjami lub pacjentów bez mutacji <i>BRCA</i>.	

FACT-O - *Functional Assessment of Cancer Therapy – ovarian*, FOSI - *Functional Assessment of Cancer Therapy/National Comprehensive Cancer Network Ovarian Symptom Index*; TOI - *Trial Outcome Index*.

Ponieważ wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z pełnotekstowych publikacji [1]-[8] (wraz z Suplementami), które uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych [9]-[19] i rejestrów badań klinicznych [20]-[21].

Głównym powodem przerywania leczenia zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej była progresja choroby [4].

Szczegółowy opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu przedstawiono w Aneksie w rozdziale 16.13.

W związku z tym, że wnioskowaną populację pacjentów stanowią chore z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na ostatnią chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny, bez patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji *BRCA1/2* (germinalnych lub somatycznych), **w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono dostępne dane z zakresu skuteczności klinicznej w rozpatrywanej populacji. W przypadku analizy bezpieczeństwa przedstawiono dane w populacji ogólnej pacjentek z badania STUDY-19, ponieważ w zidentyfikowanych referencjach nie raportowano danych w subpopulacji pacjentek bez mutacji *BRCA1/2*.**

5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU W PORÓWNANIU Z PLACEBO U PACJENTEK Z NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDŹ (CAŁKOWITĄ LUB CZĘŚCIOWĄ) NA CHEMIOTERAPIĘ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY, BEZ MUTACJI *BRCA1/2*

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane z zakresu skuteczności klinicznej w subpopulacji pacjentek z badania STUDY-19, bez mutacji *BRCA1/2* (*BRCA* typu dzikiego; *BRCAwt*). Do subpopulacji z *BRCAwt* zaliczano chore bez znanej mutacji *BRCA* lub z wariantem o nieznanym znaczeniu (*BRCAvus*) [4].

Analiza skuteczności w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status mutacji *BRCA* miała charakter eksploracyjny. Status mutacji germinalnej *BRCA* był albo zgłaszany w formularzach opisów przypadków po przeprowadzeniu testów lokalnych, albo został ustalony retrospektywnie przy użyciu testu Integrated BRCAAnalysis (Myriad Genetics Laboratories, Salt Lake City, UT, USA), z DNA wyekstrahowanym z próbek krwi pobranych przed randomizacją [2].

Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania STUDY-19 w zależności od statusu germinalnych mutacji *BRCA1/2* na podstawie danych z referencji [1].

Status mutacji germinalnych <i>BRCA</i>	Grupa badana, Olaparyb N=136	Grupa kontrolna, Placebo, N=129
Pacjenci z mutacją <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> , n (%)	31 (22,8%)	28 (21,7%)
Pacjenci tylko z mutacją <i>BRCA1</i> , n (%)	25 (18,4%)	20 (15,5%)

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Status mutacji germinalnych <i>BRCA</i>	Grupa badana, Olaparyb N=136	Grupa kontrolna, Placebo, N=129
Pacjenci tylko z mutacją <i>BRCA2</i> , n (%)	6 (4,4%)	7 (5,4%)
Pacjenci z mutacją <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> , n (%)	0 (0%)	1 (0,8%)
Pacjenci bez mutacji <i>BRCA1/2</i> , n (%)	18 (13,2%)	20 (15,5%)
Pacjenci z nieznanym statusem mutacji <i>BRCA1/2</i> , n (%)	87 (64,0%)	81 (62,8%)

Finalnie, w referencji [2], po uzupełnieniu danych na temat statusu mutacji *BRCA* podano, że 57 pacjentek w grupie leczonej olaparybem i 61 w grupie leczone placebo miało *BRCAwt*.

Pod względem kluczowych cech charakterystyki wyjściowej chorych, subpopulacja pacjentek z *BRCAwt* była dobrze zbalansowana pomiędzy grupą badaną a kontrolną, podobnie jak populacja ogólna pacjentek zrekrutowanych do badania STUDY-19.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego (przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badaczy; ang. *progression-free survival*; PFS, definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby wg kryteriów RECIST lub zgonu) została przeprowadzona w momencie, gdy dojrzałość danych wynosiła 57,7% dla populacji ogólnej, czyli wszystkich zrandomizowanych pacjentów (data odcięcia zbierania danych: czerwiec 2010 roku) [1].

Analiza PFS została przeanalizowana przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa z uwzględnieniem czynników związanych z czasem do progresji (6–12 miesięcy i >12 miesięcy po przedostatniej terapii platyną przed włączeniem do badania), obiektywnej odpowiedzi (odpowiedź całkowita [CR] lub odpowiedź częściowa [PR], po ostatniej terapii platyną przed włączeniem do badania) i pochodzenia żydowskiego (tak lub nie), zgodnie ze stratyfikacją zastosowaną podczas randomizacji [1].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

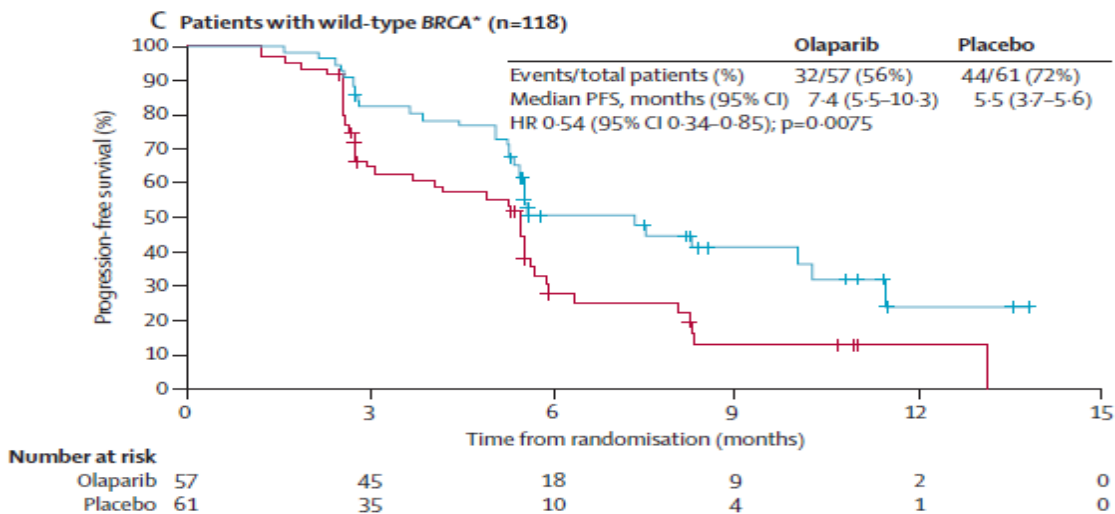


Tabela 6. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo w subpopulacji pacjentek z *BRCAwt* – czas progresji choroby lub zgonu (PFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy.

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych ^	Grupa badana Olaparyb, N=57	Grupa kontrolna Placebo, N=61	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do progresji choroby lub zgonu, mediana [95% CI] (miesiące)	Czerwiec 2010 (dojrzałość danych: 57,7%) [1] (pacjenci z nieznanym statusem mutacji <i>BRCA</i>)	bd	bd	bd	<0,05
	Czerwiec 2010/listopad 2012 [2]^	7,4 [5,5; 10,3]	5,5 [3,7; 5,6]	0,54 [0,34; 0,85]	0,0075

* dane przedstawione w referencji. ^dojrzałość danych dla populacji ogólnej, wszystkich pacjentek w badaniu, chyba, że zaznaczono inaczej. *BRCAwt* (*BRCA* typu dzikiego) – w badaniu definiowano jako chore bez znanej mutacji *BRCA* lub z wariantem o nieznanym znaczeniu (*BRCAvus*).

Stosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z *BRCAwt* wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższym czasem przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, o 1,9 miesiąca.



Rysunek 1. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS), w populacji pacjentek z *BRCAwt*, dla grupy badanej leczonej olaparybem i grupy kontrolnej stosującej placebo [analiza danych: czerwiec 2010] [2].

Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST)

Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej definiowano jako czas od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu. Finalną analizę danych dla tego punktu końcowego przeprowadzono w maju 2016 roku (dojrzałość danych: 87%; mediana okresu obserwacji: 77,4 miesiąca) [4].

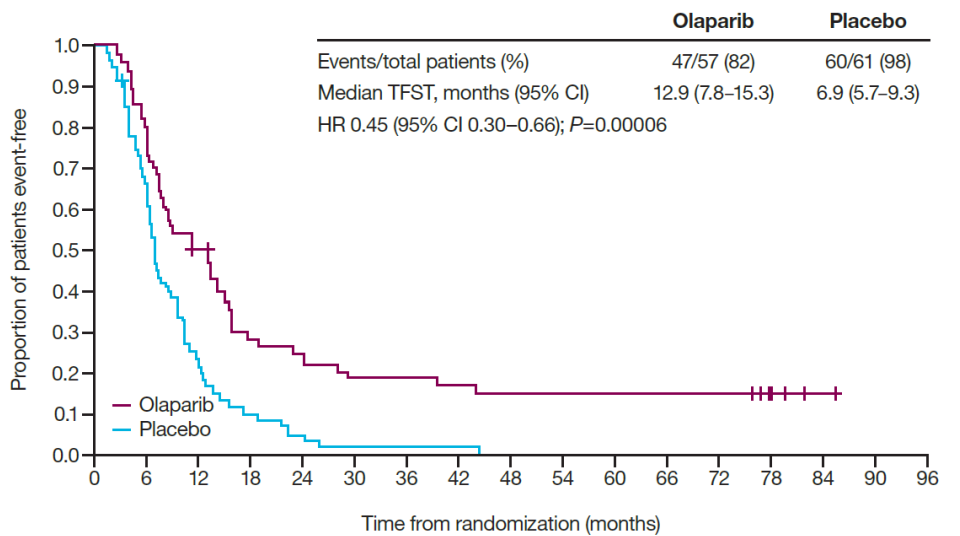
Tabela 7. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo w subpopulacji pacjentek z *BRCAwt* – czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych [^]	Grupa badana Olaparyb, N=57	Grupa kontrolna Placebo, N=61	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w subpopulacji z <i>BRCAwt</i> , mediana [95% CI] (miesiące)	Listopad 2012 [2], [18]	12,9 [7,8; 15,3]	6,9 [5,7; 7,3]	0,45 [0,30; 0,67]	0,00009
	Wrzesień 2015 [3]	12,9 [7,8; 15,3]	6,9 [5,7; 9,3]	0,45 [0,30; 0,66]	0,0001
	Maj 2016 (87% dojrzałości danych, finalna analiza) [4]	12,9 [7,8; 15,3]	6,9 [5,7; 9,3]	0,45 [0,30; 0,66]	0,00006

* dane przedstawione w referencji. [^]dojrzałość danych dla populacji ogólnej, wszystkich pacjentek w badaniu, chyba, że zaznaczono inaczej. *BRCAwt* (*BRCA* typu dzikiego) – w badaniu definiowano jako chore bez znanej mutacji *BRCA* lub z wariantem o nieznanym znaczeniu (*BRCAvus*).

Stosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z *BRCAwt* wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższym czasem do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w każdym z punktów odcięcia zbierania danych oraz w finalnej analizie danych.

Separacja krzywych Kaplana-Meiera dla grupy badanej i kontrolnej była widoczna od momentu rozpoczęcia terapii (Rysunek 2).



Number of patients at risk (number censored)

Olaparib 400 mg bid	57 (0)	42 (0)	28 (1)	15 (2)	13 (2)	10 (2)	10 (2)	9 (2)	8 (2)	8 (2)	8 (2)	8 (2)	8 (2)	4 (6)	1 (9)	0 (10)	0 (10)
Placebo	61 (0)	37 (1)	13 (1)	6 (1)	3 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0 (1)

Rysunek 2. Krzywe czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w populacji pacjentek z *BRCAwt*, dla grupy badanej leczonej olaparybem i grupy kontrolnej stosującej placebo [finalna analiza danych: maj 2026] [4].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRC1*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TSST)

Czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej definiowano jako czas od randomizacji do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu. Finalną analizę danych dla tego punktu końcowego przeprowadzono w maju 2016 roku (dojrzałość danych: 85%; mediana okresu obserwacji: 77,1 miesiąca) [4].

Tabela 8. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo w subpopulacji pacjentek z *BRC1*wt – czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

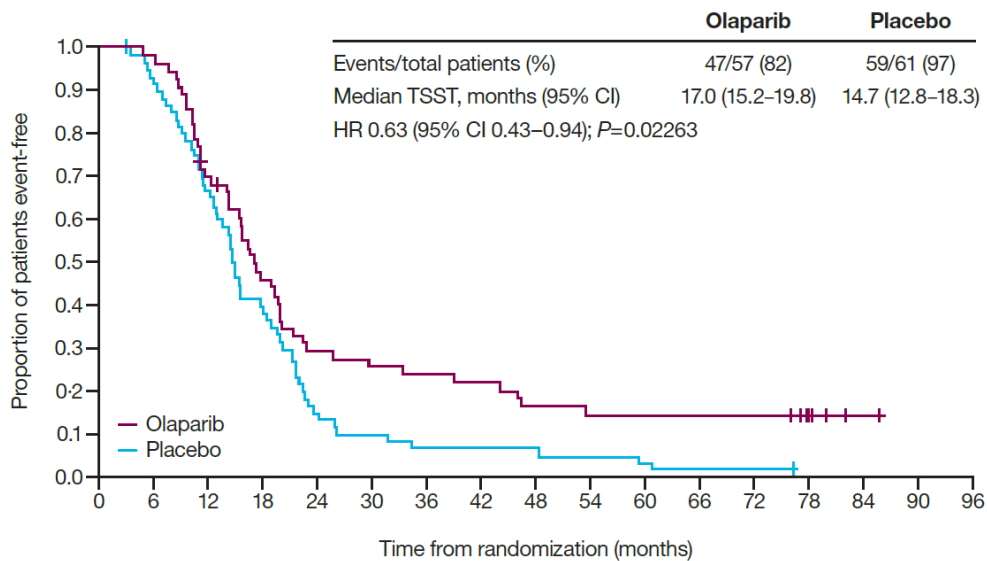
Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych ^	Grupa badana Olaparyb, N=57	Grupa kontrolna Placebo, N=61	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w subpopulacji z <i>BRC1</i>wt, mediana [95% CI] (miesiące)	Listopad 2012 [2], [18]	17,1 [15,2; 20,0]	14,7 [12,8; 18,1]	0,64 [0,42; 0,96]	0,033
	Wrzesień 2015 [3]	17,0 [15,2; 19,8]	14,7 [12,8; 18,3]	0,63 [0,43; 0,94]	0,023
	Maj 2016 (85% dojrzałości danych, finalna analiza) [4]	17,0 [15,2; 19,8]	14,7 [12,8; 18,3]	0,63 [0,43; 0,94]	0,02263

* dane przedstawione w referencji. ^dojrzałość danych dla populacji ogólnej, wszystkich pacjentek w badaniu, chyba, że zaznaczono inaczej. *BRC1*wt (*BRC1* typu dzikiego) – w badaniu definiowano jako chore bez znanej mutacji *BRC1* lub z wariantem o nieznanym znaczeniu (*BRC1*wtus).

Stosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z *BRC1*wt wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższym czasem do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w każdym z punktów odcięcia zbierania danych oraz w finalnej analizie danych.

Separacja krzywych Kaplana-Meiera dla grupy badanej i kontrolnej była widoczna od 12 miesiąca terapii (Rysunek 3).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Number of patients at risk
(number censored)

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
Olaparib 400 mg bid	57 (0)	56 (0)	38 (1)	25 (2)	16 (2)	14 (2)	13 (2)	12 (2)	9 (2)	8 (2)	8 (2)	8 (2)	8 (2)	4 (6)	1 (9)	0 (10)	0 (10)
Placebo	61 (0)	55 (1)	40 (1)	24 (1)	9 (1)	6 (1)	4 (1)	4 (1)	4 (1)	3 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (2)	0 (2)	0 (2)	0 (2)

Rysunek 3. Krzywe czasu do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w populacji pacjentek z *BRCAwt*, dla grupy badanej leczonej olaparybem i grupy kontrolnej stosującej placebo [finalna analiza danych: maj 2026] [4].

Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite (OS) definiowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W badaniu STUDY-19 dokonano kilku analiz przeżycia całkowitego, z których finalna analiza uwzględniała dane zbierane do maja 2016 roku [4] (dojrzałość danych: 79%, mediana okresu obserwacji: 78 miesięcy, dla populacji ogólnej) [4]. W przypadku subpopulacji z *BRCAwt* w momencie finalnej analizy danych z zakresu przeżycia całkowitego 7 pacjentek (12,3%, wszystkie chore stosowały olaparyb przez co najmniej 6 lat) stosowało nadal olaparyb natomiast placebo - żadna z pacjentek (0%).

Tabela 9. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo w subpopulacji pacjentek z *BRCAwt* – przeżycie całkowite.

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych [^]	Grupa badana Olaparyb, N=57	Grupa kontrolna Placebo, N=61	HR [95% CI]*	Wartość p*
Czas przeżycia całkowitego w subpopulacji z <i>BRCAwt</i>, mediana [95% CI] (miesiące)	Listopad 2012 (dojrzałość danych: 58%) [2], [18]	24,5 [19,8; 35,0]	26,2 [22,6; 33,7]	0,99 [0,63; 1,55]	0,96
	Wrzesień 2015 (77% dojrzałości danych, dla <i>BRCAwt</i> 84%) [3]	24,5 [19,8; 35,0]	26,6 [23,1; 32,5]	0,83 [0,55; 1,24]	0,37
	Maj 2016 (79% dojrzałości danych, finalna analiza) [4], [9], [10]	24,5 [19,8; 35,0]	26,6 [23,1; 32,5]	0,84 [0,57; 1,25]	0,397 (nominálne)

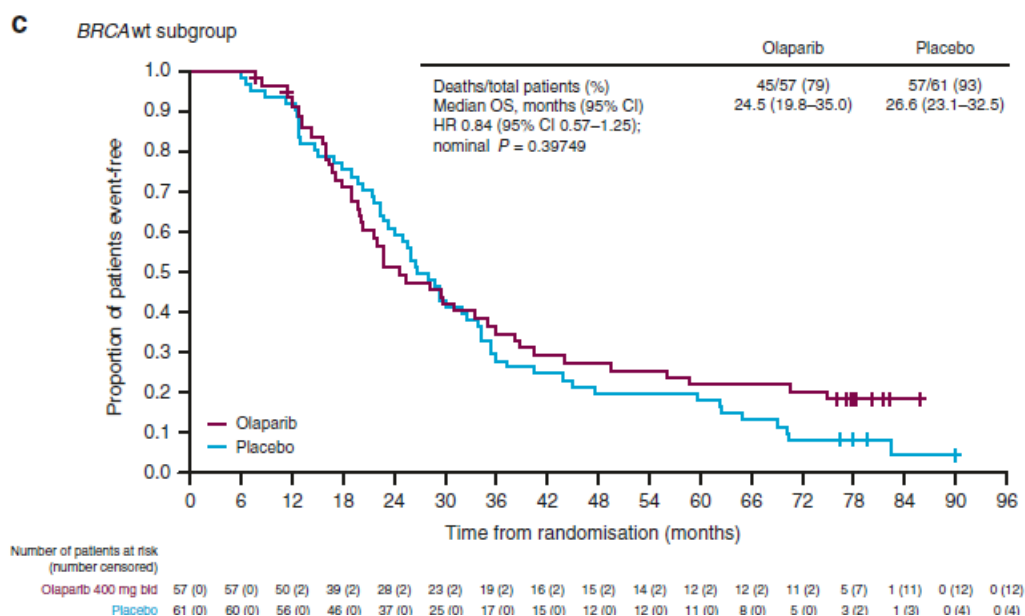
* dane przedstawione w referencji. [^]dojrzałość danych dla populacji ogólnej, wszystkich pacjentek w badaniu, chyba, że zaznaczono inaczej. *BRCAwt* (*BRCA* typu dzikiego) – w badaniu definiowano jako chore bez znanej mutacji *BRCA* lub z wariantem o nieznanym znaczeniu (*BRCAvus*).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platinowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Stosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentek z nawrotowym, platinowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z *BRCAwt* wiązało się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie przeżycia całkowitego, w każdym z punktów czasowych, w tym w finalnej analizie danych. Należy jednakże zaznaczyć, że część pacjentek po progresji choroby w grupie kontrolnej stosowała inhibitory PARP (dane co do ich stosowania podano jedynie dla populacji ogólnej)¹, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki. Niemniej jednak w zidentyfikowanych referencjach do badania STUDY-19 dane z zakresu przeżycia całkowitego, skorygowane o pacjentów stosujących inhibitor PARP po progresji, przedstawiono jedynie w populacji ogólnej oraz w subpopulacji z mutacjami *BRCA1/2* [6].

Rozpatrując krzywe przeżycia całkowitego oszacowane metodą Kaplana-Meiera, od 36 miesiąca obserwacji widać wyraźne rozdzielanie krzywych przeżycia w grupie badanej i kontrolnej (Rysunek 4).



Rysunek 4. Krzywe przeżycia całkowitego w populacji pacjentek z *BRCAwt*, dla grupy badanej leczonej olaparybem i grupy kontrolnej stosującej placebo [finalna analiza danych; maj 2026] [4].

Tabela 10. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo w subpopulacji pacjentek z *BRCAwt* – odsetek pacjentek zmarłych (ze zdarzeniem).

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Grupa badana Olaparyb, N=57	Grupa kontrolna Placebo, N=61	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]
Pacjentki ze zdarzeniem [zgon], n (%)	Maj 2016 (finalna analiza) [9], [10]	45 (78,9%)	57 (93,4%)	0,84 [0,71; 0,97]	<0,05	7 [4; 45]

*wartości podane w referencji. *BRCAwt* (*BRCA* typu dzikiego) – w badaniu definiowano jako chore bez znanej mutacji *BRCA* lub z wariantem o nieznanym znaczeniu (*BRCAvus*).

¹ Pomimo, że stosowanie inhibitorów innych inhibitorów PARP było niedozwolone w protokole badania; wśród pacjentów z mutacją *BRCA* o nieznanym znaczeniu (*BRCAvus*) 2 pacjentki z grupy placebo były leczone inhibitorem PARP po progresji [6]. Inne rodzaje kolejnych terapii stosowanych po progresji choroby były podobne w grupie badanej i kontrolnej.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Stosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z *BRCA*wt wiązało się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem wystąpienia zdarzenia [zgonu; NNH=7], w finalnej analizie danych.

Ocena jakości życia i objawów związanych z chorobą

Zgłaszane przez pacjentki objawy chorobowe oraz jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) mierzono za pomocą wskaźników kwestionariusza FACT-O (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian*). Zgłaszanym przez pacjentkę punktem końcowym dotyczącym objawów związanych z chorobą był wskaźnik objawów jajnikowych FOSI (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy/National Comprehensive Cancer Network Ovarian Symptom Index*). Obliczano również Indeks TOI (ang. *Trial Outcome Index*), który jest ustalonym pojedynczym indeksem celowanym (wywodzącym się z kwestionariusza FACT-O), który obejmuje najistotniejsze obszary oceny dla pacjentek z rakiem jajnika. Pacjenci byli proszeni o wypełnienie kwestionariusza FACT-O w momencie randomizacji (tj. wyjściowo) oraz co 12 tygodni do 60 tygodni, a następnie co 24 tygodnie do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub wycofania się z badania. Pacjenci byli proszeni o wskazanie na pięciostopniowej skali Likerta nasilenia danego objawu (wcale, nieco, trochę, całkiem sporo i bardzo dużo), np. w ciągu ostatnich 7 dni [1].

Na podstawie wcześniej zdefiniowanych minimalnie istotnych różnic obliczano odsetek pacjentów, którzy udzielili odpowiedzi „poprawa” w odniesieniu do ocenianych aspektów jakości życia. Najlepsza odpowiedź „poprawa” została zdefiniowana jako dwie odpowiedzi „poprawy” na wizytach w odstępie co najmniej 21 dni, bez odpowiedzi „pogorszenie” podczas wizyty interwencyjnej [5].

Większość wyników odnoszących się do oceny jakości życia przedstawiono w populacji ogólnej pacjentek uczestniczącej w badaniu STUDY-19, lub w subpopulacji z mutacjami *BRCA1/2*, niestanowiącej przedmiotu zainteresowania w ramach analizy klinicznej.

Poniżej przedstawiono jedyne wyniki z zakresu jakości życia w subpopulacji pacjentek z *BRCA*wt oraz ogólne wnioski dotyczące jakości życia w populacji ogólnej pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA*). Wyniki w rozpatrywanej populacji przedstawiono jako odsetek pacjentek z poprawą.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 11. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo w subpopulacji pacjentek z *BRCAwt* – ocena jakości życia związanej ze zdrowiem.

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Grupa badana Olaparyb	Grupa kontrolna Placebo	OR [95% CI]*	Wartość p*
Poprawa TOI, liczba zdarzeń/całkowita liczba pacjentów (%)	Listopad 2012 [2]	7/49 (14,3%)	10/54 (18,5%)	0,75 [0,25; 2,15]	0,59
Poprawa FOSI, liczba zdarzeń/całkowita liczba pacjentów (%)		6/49 (12,2%)	8/55 (14,5%)	0,86 [0,26; 2,73]	0,80
Całkowita poprawa FACT-O, liczba zdarzeń/całkowita liczba pacjentów (%)		7/49 (14,3%)	10/54 (18,5%)	0,75 [0,25; 2,17]	0,60

*wartości podane w referencji. *BRCAwt* (*BRCA* typu dzikiego) – w badaniu definiowano jako chore bez znanej mutacji *BRCA* lub z wariantem o nieznanym znaczeniu (*BRCAvus*). FACT-O - *Functional Assessment of Cancer Therapy – ovarian*, FOSI - *Functional Assessment of Cancer Therapy/National Comprehensive Cancer Network Ovarian Symptom Index*; TOI - *Trial Outcome Index*.

Stosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z *BRCAwt* wiązało się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w objawach związanych z chorobą lub wskaźnikami poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem, mierzonymi wynikami kwestionariusza FACT, FOSI oraz indeksu TOI.

Populacja ogólna pacjentek z badania STUDY-19

Stopień wypełnienia kwestionariuszy z zakresu jakości życia był wysoki w populacji ogólnej chorych uczestniczących w badaniu STUDY-19, i wynosił około 80%. Większość pacjentek w obu ramionach (olaparybu i placebo) zgłosiła najlepszą odpowiedź jako „brak zmian” w TOI (81%) i innych pomiarach jakości życia związanej ze zdrowiem. Nie było statystycznie istotnych różnic w czasie do pogorszenia lub poprawy wskaźników TOI, FOSI i FACT-O w ogólnej populacji pacjentek [2], [5].

Dodatkowe analizy

W abstrakcie [272] oceniono, czy mutacje TP53, skategoryzowane zgodnie z ich efektami funkcjonalnymi, wpływają na przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i całkowite przeżycie (OS) w kohorcie 195 pacjentów z badania STUDY-19 (data odcięcia zbierania danych: maj 2016). Status TP53 oceniano w anonimowych archiwalnych próbkach guza z zastosowaniem testu Foundation Medicine. Mutacje TP53 zostały sklasyfikowane jako „zaburzające” (D) i „niezaburzające” (ND) w zależności od stopnia zakłócenia funkcji i struktury białka p53.

Współczynniki ryzyka (HR) dla przeżycia wolnego od progresji choroby w ogólnej populacji z mutacjami *BRCA* i *BRCAwt* były porównywalne między mutacjami TP53(D) i TP53(ND). Tylko pacjenci z TP53(ND) i *BRCAwt* nie uzyskali żadnej korzyści w zakresie mediany przeżycia całkowitego z leczenia olaparybem ($n = 40$, HR = 1,58 [0,77, 3,35]).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



W referencji [8] dokonano charakterystyki pacjentek z badania STUDY-19 z długoterminową i krótkoterminową odpowiedzią na olaparyb. Odpowiedź długoterminową (LT) zdefiniowano jako odpowiedź na olaparyb/placebo trwającą >2 lata, a krótkoterminową (ST) jako odpowiedź trwającą przez <3 miesiące. Analizy molekularne obejmowały status mutacji germinalnej *BRCA1/2*, wartość niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD) z trzema biomarkerami, metylację *BRCA1* i profilowanie mutacji. Zidentyfikowano 37 pacjentów z LT (32 leczonych olaparybem) i 61 ST (21 leczonych olaparybem). Zastosowane leczenie było istotnie związane z uzyskanym wynikiem ($p < 0,0001$) - większy odsetek pacjentów z LT otrzymywał olaparyb (60,4%) niż placebo (11,1%). Długoterminowa odpowiedź na olaparyb korelowała z całkowitą odpowiedzią na chemioterapię ($p < 0,05$). W grupie otrzymującej olaparyb LT wykryto 244 mutacje genetyczne, przy czym najczęściej występowały mutacje TP53, *BRCA1* i *BRCA2* (odpowiednio u 90%, 25% i 35% pacjentek). Spośród pacjentek z LT, znaczny odsetek miał mutacje *BRCA2*. Metylacja *BRCA* nie była związana z czasem trwania odpowiedzi na leczenie. Wysoki wynik HRD (wynoszący >42) i/lub mutacje *BRCA1/2* były związane z uzyskaniem długoterminowej odpowiedzi na olaparyb. W subpopulacji z *BRCA*wt 43% pacjentek w grupie olaparybu i 45% w grupie placebo zostało zakwalifikowanych jako osoby z długofalową odpowiedzią.

W referencji [7] przeprowadzono analizę eksploracyjną, która miała na celu identyfikację pacjentów bez mutacji *BRCA*, którzy odnoszą największe korzyści ze stosowania olaparybu. Oceny próbek guza z badania STUDY-19 obejmowały analizę mutacji w genach zaangażowanych w naprawę DNA drogą rekombinacji homologicznej (HRR), status metylacji promotora *BRCA1*, pomiar białka *BRCA1* oraz określenie wyniku HRD w teście Myriad MyChoice.

Tabela 12. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo w subpopulacji pacjentek z *BRCA*wt wyodrębnionych na podstawie różnych metod analizy statusu mutacji *BRCA* oraz występowania zaburzeń procesu naprawy DNA drogą rekombinacji homologicznej [7] – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu.

Punkt końcowy	Metoda analizy statusu <i>BRCA</i>	Subpopulacja, N	HR [95% CI]*	Wartość p**
Czas wolny od progresji choroby lub zgonu w subpopulacji z <i>BRCA</i>wt, mediana [95% CI] (miesiące) - maj 2016 (finalna analiza dla OS) [7]	Ledermann i wsp. 2014	<i>BRCA</i> wt, N=118	0,54 [0,34; 0,85]	<0,05
	Analiza mutacji genów związanych z procesem naprawy DNA drogą rekombinacji homologicznej (HRRm) – test Foundation Medicine	<i>tBRCA</i> wt, N=98	0,57 [0,34; 0,94]	<0,05
		<i>tBRCA</i> wt i HRRwt, N=58	0,71 [0,37; 1,35]	>0,05
		<i>tBRCA</i> wt/ mutacje HRR, N=21	0,21 [0,04; 0,86]	<0,05
	Analiza testem Myriad HRD i guza pod kątem mutacji <i>BRCA</i>	<i>tBRCA</i> wt, N=87	0,54 [0,32; 0,91]	<0,05
		<i>tBRCA</i> wt/dodatni wynik HRD, N=36	0,48 [0,18; 1,27]	>0,05
		<i>tBRCA</i> wt/brak HRD, N=51	0,60 [0,31; 1,17]	>0,05

* dane przedstawione w referencji. **wartości p oszacowane na podstawie wartości 95% CI podanego w referencji. HRR – naprawa DNA metodą rekombinacji homologicznej; HRD – niedobór procesu rekombinacji homologicznej. *BRCA*wt (*BRCA* typu dzikiego) – w badaniu definiowano jako chore bez znanej mutacji *BRCA* lub z wariantem o nieznanym znaczeniu (*BRCA*wt). *tBRCA*wt – *BRCA* typu dzikiego w próbce guza.

Niezależnie od zastosowanej metody kwalifikacji pacjentek z *BRCA*wt (Foundation Medicine czy Myriad HRD), odnotowano istotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku stosowania olaparybu, w porównaniu z placebo. Efekt ten był najsilniej widoczny w subpopulacji pacjentek z *BRCA*wt i z jednoczesnym występowaniem zaburzeń naprawy DNA metodą rekombinacji homologicznej.

		Patient selection	<i>n</i>	PFS HR (95% CI)	OS HR (95% CI)
ITT		ITT	265	0.35*** (0.25–0.49)	0.73 (0.55–0.95)
Lederermann et al. 2014	<i>BRCA</i> m	<i>BRCA</i> m	136	0.18*** (0.10–0.31)	0.62 (0.42–0.93)
	<i>BRCA</i> wt	<i>BRCA</i> wt	118	0.54** (0.34–0.85)	0.84 (0.57–1.25)
Foundation Medicine HRRm analysis	<i>BRCA</i> m	<i>tBRCA</i> m	111	0.16 (0.08–0.30)	0.53* (0.33–0.83)
	<i>BRCA</i> wt	<i>tBRCA</i> wt	98	0.57 (0.34–0.94)	0.92 (0.60–1.40)
	<i>HRR</i> wt	<i>tBRCA</i> wt/ <i>HRR</i> wt	58	0.71 (0.37–1.35)	1.19 (0.66–2.10)
	<i>HRR</i> m	<i>tBRCA</i> wt/ <i>HRR</i> m	21	0.21 (0.04–0.86)	0.77 (0.28–2.28)

OS cutoff 9 May 2016

Rysunek 5. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) i przeżycie całkowite (OS) w zależności od statusu *BRCA* i HRR ustalonego w czasie badania STUDY-19, oszacowane w podgrupach zdefiniowanych w analizie Foundation Medicine. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,001$. *BRCA*m - mutacja *BRCA*, *BRCA*wt - *BRCA* typu dzikiego; *HRR*m -mutacja genu naprawy rekombinacji homologicznej, *HRR*wt - geny naprawy rekombinacji homologicznej typu dzikiego; *tBRCA*m – mutacja *BRCA* w obrębie guza, *tBRCA*wt - *BRCA* typu dzikiego w obrębie guza. U trzech pacjentów z *tBRCA*wt na podstawie analiz Foundation Medicine stwierdzono *BRCA*m po analizie linii zarodkowej [7].**

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 13. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo w subpopulacji pacjentek z *BRCAwt* wyodrębnionych na podstawie różnych metod analizy statusu mutacji *BRCA* oraz występowania zaburzeń procesu naprawy DNA drogą rekombinacji homologicznej [7] – przeżycie całkowite.

Punkt końcowy	Metoda analizy statusu <i>BRCA</i>	Subpopulacja, N	HR [95% CI]*	Wartość p**
Czas przeżycia całkowitego w subpopulacji z <i>BRCAwt</i> , mediana [95% CI] (miesiące) - maj 2016 (finalna analiza dla OS) [7]	Ledermann i wsp. 2014	<i>BRCAwt</i> , N=118	0,84 [0,57; 1,25]	>0,05
	Analiza mutacji genów związanych z procesem naprawy DNA drogą rekombinacji homologicznej (HHRm) – test Foundation Medicine	<i>tBRCAwt</i> , N=98	0,92 [0,60; 1,40]	>0,05
		<i>tBRCAwt</i> i HRRwt, N=58	1,19 [0,66; 2,10]	>0,05
		<i>tBRCAwt</i> /mutacje HRR, N=21	0,77 [0,28; 2,28]	>0,05
	Analiza testem Myriad HRD i guza pod kątem mutacji <i>BRCA</i>	<i>tBRCAwt</i> , N=87	0,98 [0,62; 1,54]	>0,05
		<i>tBRCAwt</i> /dodatni wynik HRD, N=36	0,94 [0,43; 1,99]	>0,05
		<i>tBRCAwt</i> /brak HRD, N=51	1,04 [0,57; 0,88]	>0,05

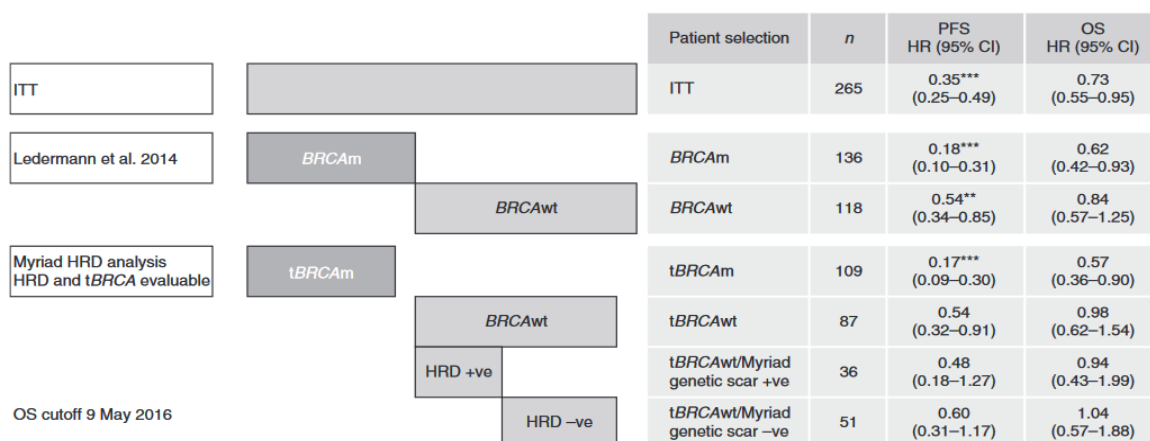
* dane przedstawione w referencji. **wartości p oszacowane na podstawie wartości 95% CI podanego w referencji.

HRR – naprawa DNA metodą rekombinacji homologicznej; HRD – niedobór procesu rekombinacji homologicznej.

BRCAwt (*BRCA* typu dzikiego) – w badaniu definiowano jako chore bez znanej mutacji *BRCA* lub z wariantem o nieznanym znaczeniu (*BRCAvus*).

tBRCAwt – *BRCA* typu dzikiego w próbce guza.

Niezależnie od zastosowanej metody kwalifikacji pacjentek z *BRCAwt* (Foundation Medicine czy Myriad HRD), odnotowano brak różnic w zakresie przeżycia całkowitego w wyniku stosowania olaparybu, w porównaniu z placebo, w tym w subpopulacjach pacjentek z *BRCAwt* wyodrębnionych ze względu na obecność lub nie zaburzeń procesu naprawy DNA metodą rekombinacji homologicznej.



Rysunek 6. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) i przeżycie całkowite (OS) w zależności od statusu *BRCA* i HRR określone w czasie badania STUDY-19, oszacowane w podgrupach eksploracyjnych zdefiniowanych na podstawie analizy wyniku HRD w teście Myriad MyChoice. **p<0,01, *p<0,001. *BRCAm* - mutacja *BRCA*, *BRCAwt* - *BRCA* typu dzikiego, CI - przedział ufności, HR - współczynnik ryzyka, HRD - niedobór rekombinacji homologicznej, ITT – populacja zgodna z zamiarem leczenia, *tBRCAm* - mutacja *BRCA* w obrębie guza, *tBRCAwt* - *BRCA* typu dzikiego w obrębie guza [7].**

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pacjenci z mutacjami *BRCA* (*BRCAm*) odnieśli największe korzyści wynikające ze stosowania olaparybu (Rysunek 5, Rysunek 6) [7]; podobną korzyść z leczenia zaobserwowano również u 21/95 (22%) pacjentów z *BRCA* typu dzikiego (*BRCAwt*), u których stwierdzono mutacje w genach związanych z naprawą DNA drogą rekombinacji homologicznej (HRR), powodujących utratę funkcji genów w porównaniu z pacjentami bez wykrywalnych mutacji HRR (58/95 [61%]). Wyższą medianę wyniku HRD w teście Myriad MyChoice® obserwowano w guzach z mutacją *BRCA* oraz *BRCAwt* z metylacją *BRCA1*.

Podsumowując, oprócz subpopulacji pacjentów z mutacjami *BRCA*, również pacjenci bez mutacji *BRCA* ale z niedoborem rekombinacji homologicznej (HRD) odnosili największe korzyści ze stosowania olaparybu w porównaniu z placebo [7].

5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU W PORÓWNANIU Z PLACEBO U PACJENEK Z NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDŹ (CAŁKOWITĄ LUB CZĘŚCIOWĄ) NA CHEMIOTERAPIĘ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY

W badaniu STUDY-19 [1]-[21] przedstawiono dane dotyczące profilu bezpieczeństwa olaparybu względem placebo w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które uzyskały odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2* (populacji ogólnej) jak również w subpopulacji z mutacjami *BRCA1/2*. Z uwagi na cel analizy klinicznej, w ocenie bezpieczeństwa olaparybu uwzględniono jedynie dane w populacji ogólnej.

Najnowsze dane z zakresu bezpieczeństwa, zbierane do maja 2016 roku zostały przedstawione w referencji [4]. W tym czasie 15 (11%) stosowało olaparyb przez ponad 6 lat, spośród których 8 miało mutacje *BRCA*, a 7 *BRCA* typu dzikiego (*BRCAwt*; ale u jednej pacjentki w międzyczasie wykryto somatyczną mutację *BRCA*).

Tabela 14. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo, w ogólnej populacji pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2*) – ogólny profil bezpieczeństwa [4] – finalna analiza.

Parametr	Grupa badana Olaparyb n (%), N=136	Grupa kontrolna, placebo, n (%) N=128	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNH [95% CI]*
Wstrzymanie terapii	53 (39%)	23 (18%)	2,17 [1,43; 3,33]	<0,05	NNH=4 [3; 9]
Wstrzymanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	47 (35%)	13 (10%)	3,40 [1,97; 5,99]	<0,05	NNH=4 [2; 6]
Redukcja dawkowania	59 (43%)	29 (23%)	1,91 [1,33; 2,80]	<0,05	NNH=4 [3; 10]
Redukcja dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych	35 (26%)	5 (4%)	6,59 [2,78; 15,96]	<0,05	NNH=4 [3; 7]
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	8 (6%)	2 (2%)	3,76 [0,93; 15,50]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane (częściowa analiza [2])	25 (18%)	11 (9%)	2,14 [1,12; 4,14]	<0,05	NNH=10 [5; 64]
Działania niepożądane – potencjalnie związane z leczeniem w ocenie badacza (częściowa analiza [2])	121 (89%)	93 (73%)	1,22 [1,06; 1,40]	<0,05	NNH=6 [3; 14]

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnych.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Żadne pojedyncze zdarzenie niepożądane nie było powodem przerwania leczenia u więcej niż jednego pacjenta w żadnej grupie leczenia. W opinii badacza wszystkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii zostały uznane za związane z badanym leczeniem [4].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu względem placebo, w populacji ogólnej pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu względem placebo, w populacji ogólnej pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym ryzykiem:

- wstrzymania terapii (NNH=4);
- wstrzymania terapii w powodu zdarzeń niepożądanych (NNH=4);
- redukcji dawkowania (NNH=4);
- redukcji dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych (NNH=4);

w końcowej analizie danych,

- wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=10) i działań niepożądanych (NNH=6) w analizie pośredniej.

W finalnej analizie [4], do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii olaparybem należały nudności, zmęczenie/astenia, wymioty i biegunka, podobnie jak w pośredniej analizie bezpieczeństwa, której wyniki przedstawiono w referencji [1].

Tabela 15. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo, w ogólnej populacji pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2*) – zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 10\%$ w którejkolwiek z grup oraz hematologiczne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (dowolnego stopnia nasilenia) [4] – finalna analiza.

Parametr	Grupa badana Olaparyb n (%), N=136	Grupa kontrolna, placebo, n (%) N=128	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	132 (97%)	119 (93%)	1,04 [0,99; 1,12]	>0,05	-
Nudności	96 (71%)	46 (36%)	1,96 [1,54; 2,56]	<0,05	NNH=2 [2; 4]
Zmęczenie/astenia	86 (63%)	59 (46%)	1,37 [1,10; 1,73]	<0,05	NNH=5 [3; 19]
Wymioty	48 (35%)	18 (14%)	2,51 [1,57; 4,09]	<0,05	NNH=4 [3; 9]
Biegunka	37 (27%)	31 (24%)	1,12 [0,75; 1,70]	>0,05	-
Ból brzucha	35 (26%)	34 (27%)	0,97 [0,65; 1,45]	>0,05	-

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*.. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Grupa badana Olaparyb n (%), N=136	Grupa kontrolna, placebo, n (%), N=128	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNH [95% CI]*
Zaparcia	30 (22%)	14 (11%)	2,02 [1,14; 3,62]	<0,05	NNH=8 [4; 45]
Anemia^	31 (23%)	9 (7%)	3,24 [1,65; 6,48]	<0,05	NNH=6 [4; 13]
Obniżenie apetytu	29 (21%)	17 (13%)	1,61 [0,94; 2,77]	>0,05	-
Ból głowy	29 (21%)	17 (13%)	1,61 [0,94; 2,77]	>0,05	-
Niestrawność	27 (20%)	11 (9%)	2,31 [1,22; 4,44]	<0,05	NNH=8 [5; 34]
Ból pleców	25 (18%)	14 (11%)	1,68 [0,93; 3,07]	>0,05	-
Ból nadbrzusza	25 (18%)	11 (9%)	2,14 [1,12; 4,14]	<0,05	NNH=10 [5; 64]
Ból stawów (artralgia)	24 (18%)	18 (14%)	1,25 [0,72; 2,19]	>0,05	-
Kaszel	24 (18%)	13 (10%)	1,74 [0,94; 3,25]	>0,05	-
Zaburzenia smaku	22 (16%)	8 (6%)	2,59 [1,23; 5,54]	<0,05	NNH=10 [5; 41]
Zawroty głowy	21 (15%)	9 (7%)	2,20 [1,07; 4,57]	<0,05	NNH=11 [6; 128]
Zapalenie jamy nosowej i gardła	21 (15%)	14 (11%)	1,41 [0,76; 2,64]	>0,05	-
Wzdęcia	21 (15%)	11 (9%)	1,80 [0,92; 3,55]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	19 (14%)	8 (6%)	2,24 [1,04; 4,86]	<0,05	NNH=12 [6; 238]
Duszność	18 (13%)	8 (6%)	2,12 [0,98; 4,63]	>0,05	-
Infekcja dróg moczowych	16 (12%)	7 (6%)	2,15 [0,94; 4,96]	>0,05	-
Gorączka	14 (10%)	4 (3%)	3,29 [1,18; 9,35]	<0,05	NNH=13 [7; 83]
Neuropatia obwodowa	12 (9%)	3 (2%)	3,76 [1,18; 12,23]	<0,05	NNH=15 [7; 98]
Depresja	11 (8%)	9 (7%)	1,15 [0,51; 2,63]	>0,05	-
Neutropenia	7 (5%)	5 (4%)	1,32 [0,45; 3,85]	>0,05	-
Ból podbrzusza	7 (5%)	10 (8%)	0,66 [0,27; 1,62]	>0,05	-
Gorące poty	5 (4%)	16 (13%)	0,29 [0,11; 0,75]	<0,05	NNH=12 [7; 41]
Trombocytopenia	5 (4%)	3 (2%)	1,57 [0,42; 5,85]	>0,05	-
Zespół mielodysplastyczny	2 (1,5%)*	0 (0%)	Peto OR=7,02 [0,44; 112,96]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnych. ^ Obejmuje pacjentów z niedokrwistością, zmniejszonym stężeniem hemoglobiny, zmniejszoną liczbą czerwonych krwinek i zmniejszonym hematokrytem.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu względem placebo, w populacji ogólnej pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowody lub pierwotnym rakiem otrzewnej, wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia, w tym poszczególnych zdarzeń niepożądanych: biegunki, bólu brzucha, obniżenia apetytu, bólu głowy, bólu pleców, bólu stawów, kaszlu, zapalenia jamy nosowej i gardła, wzdęć, duszności, infekcji dróg moczowych, depresji, neutropenii, bólu podbrzusza, trombocytopenii, zespołu mielodysplastycznego;
 - istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia: nudności (NNH=2), zmęczenia (NNH=5), wymiotów (NNH=4), zaparć (NNH=8), anemii (NNH=6), niestrawności (NNH=8), bólu nadbrzusza (NNH=10), zaburzeń smaku (NNH=10), zawrotów głowy (NNH=11), infekcji górnych dróg oddechowych (NNH=12), gorączki (NNH=13), neuropatii obwodowej (NNH=15);
 - istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia gorących potów (NNT=12);
- w czasie finalnej analizy danych, zbieranych do maja 2016 roku.

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo, w ogólnej populacji pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2*) – zdarzenia niepożądane oraz hematologiczne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ≥ 3 stopnia nasilenia [4] – finalna analiza.

Parametr	Grupa badana Olaparyb n (%), N=136	Grupa kontrolna, placebo, n (%) N=128	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia	59 (43%)	28 (22%)	1,98 [1,37; 2,91]	<0,05	NNH=4 [3; 9]
Nudności	3 (2%)	0 (0%)	Peto OR=7,07 [0,73; 68,64]	>0,05	-
Zmęczenie/astenia	12 (9%)	4 (3%)	2,82 [0,99; 8,16]	>0,05	-
Wymioty	3 (2%)	1 (1%)	2,82 [0,41; 19,59]	>0,05	-
Biegunka	3 (2%)	3 (2%)	0,94 [0,22; 4,02]	>0,05	-
Ból brzucha	3 (2%)	4 (3%)	0,71 [0,18; 2,77]	>0,05	-
Zaparcia	1 (1%)	0 (0%)	Peto OR=6,97 [0,14; 351,74]	>0,05	-
Anemia[^]	10 (7%)	1 (1%)	9,41 [1,59; 56,70]	<0,05	NNH=15 [8; 45]
Obniżenie apetytu	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Ból głowy	0 (0%)	1 (1%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,42]	>0,05	-
Niestrawność	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Ból pleców	4 (3%)	0 (0%)	Peto OR=7,12	<0,05	NNH=34

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Grupa badana Olaparyb n (%), N=136	Grupa kontrolna, placebo, n (%) N=128	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
			[0,99; 51,20]		[13; 4002]
Ból nadbrzusza	0 (0%)	1 (1%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,42]	>0,05	-
Ból stawów (artralgia)	1 (1%)	0 (0%)	Peto OR=6,97 [0,14; 351,74]	>0,05	-
Kaszel	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Zaburzenia smaku	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Zawroty głowy	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Zapalenie jamy nosowej i gardła	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Wzdęcia	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Duszność	2 (2%)	0 (0%)	Peto OR=7,02 [0,44; 112,95]	>0,05	-
Infekcja dróg moczowych	0 (0%)	1 (1%)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,42]	>0,05	-
Gorączka	1 (1%)	0 (0%)	Peto OR=6,97 [0,14; 351,74]	>0,05	-
Neuropatia obwodowa	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Depresja	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Neutropenia	5 (4%)	1 (1%)	4,71 [0,74; 30,19]	>0,05	-
Ból podbrzusza	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Gorące poty	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Trombocytopenia	1 (1%)	0 (0%)	Peto OR=6,97 [0,14; 351,74]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnych. ^ Obejmuje pacjentów z niedokrwistością, zmniejszonym stężeniem hemoglobiny, zmniejszoną liczbą czerwonych krwinek i zmniejszonym hematokrytem.

W badaniu STUDY-19 zarówno w grupie badanej, leczonej olaparybem jak i kontrolnej, stosującej placebo, nie odnotowano przypadków następujących zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia [4]: obniżenia apetytu, niestrawności, kaszlu, zaburzeń smaku, zawrotów głowy, zapalenia jamy nosowej i gardła, wzdęć, infekcji górnych dróg oddechowych, neuropatii obwodowej, depresji, bólu podbrzusza, i gorących potów.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu względem placebo, w populacji ogólnej pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia: nudności, zmęczenia, wymiotów, biegunki, bólu brzucha, zaparc, bólu głowy, bólu nadbrzusza, bólu stawów, duszności, infekcji dróg moczowych, gorączki, neutropenii, trombocytopenii;

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia (NNH=4), w tym następujących zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia: anemii (NNH=15), bólu pleców (NNH=34);

w czasie finalnej analizy danych zbieranych do maja 2016 roku.

Tabela 17. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo, w ogólnej populacji pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2*) – ciężkie zdarzenia niepożądane, raportowane u co najmniej jednego pacjenta w którejkolwiek z grup [4] – finalna analiza.

Parametr	Grupa badana Olaparyb n (%), N=136	Grupa kontrolna, placebo, n (%), N=128	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Anemia	3 (2%)*	0 (0%)	Peto OR=7,07 [0,73; 68,64]	>0,05	-
Pancytopenia	2 (1,5%)*	0 (0%)	Peto OR=7,02 [0,44; 112,96]	>0,05	-
Zaparcia	2 (1,5%)*	0 (0%)	Peto OR=7,02 [0,44; 112,96]	>0,05	-
Nieżyt żołądka	0 (0%)	2 (1,6%)*	Peto OR=0,13 [0,01; 2,03]	>0,05	-
Niedrożność jelita cienkiego	2 (1,5%)*	3 (2%)*	RR=0,63 [0,13; 3,10]	>0,05	-
Złamanie kości ramiennej	2 (1,5%)*	0 (0%)	Peto OR=7,02 [0,44; 112,96]	>0,05	-
Duszność	2 (1,5%)*	0 (0%)	Peto OR=7,02 [0,44; 112,96]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu względem placebo, w populacji ogólnej pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych: anemii, pancytopenii, zaparć, nieżyty żołądka, niedrożności jelita cienkiego, złamania kości ramiennej, duszności.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 18. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo, w ogólnej populacji pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2*) – jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane i najczęstsze zdarzenia niepożądane, skorygowane o ekspozycję na przydzieloną terapię [4].

Parametr	Grupa badana Olaparyb N=136	Grupa kontrolna, placebo N=128	Grupa badana Olaparyb N=136	Grupa kontrolna, placebo N=128
	Jakiegokolwiek stopnia nasilenia		≥3 stopnia nasilenia	
Częstość zdarzeń w przeliczeniu na 1000 pacjento-lat terapii				
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	9612	8300	400	382
Nudności	1308	740	13	0
Wymioty	298	226	13	12
Zmęczenie/astenia	965	1037	57	47
Anemia[^]	165	110	44	12

[^] Obejmuje pacjentów z niedokrwistością, zmniejszonym stężeniem hemoglobiny, zmniejszoną liczbą czerwonych krwinek i zmniejszonym hematokrytem.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w trakcie stosowania olaparybu, wymienione w powyższej tabeli były na ogół niskiego stopnia nasilenia, nie wymagały modyfikacji leczenia, a tylko dwóch pacjentów (po jednym w każdej z grup) przerwało leczenie z powodu częstych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej raportowaną toksycznością hematologiczną była niedokrwistość (anemia), występująca odpowiednio u 23% i 7% pacjentów leczonych olaparybem i placebo. W chwili włączenia do badania 20 pacjentów (15%) w ramieniu olaparybu miało anemię w porównaniu z 14 (11%) w ramieniu placebo, a 18 pacjentów leczonych olaparybem (13%) otrzymało transfuzję krwi podczas badania, (1 [1%] w grupie placebo) [4].

Tabela 19. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo, w ogólnej populacji pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2*) – nasilenie i wpływ najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych, notowanych od początku badania STUDY-19 [4]².

Parametr, n (%)	Nudności		Wymioty		Zmęczenie/astenia		Anemia [^]	
	Grupa badana Olaparyb N=136	Grupa kontrolna, placebo N=128	Grupa badana Olaparyb N=136	Grupa kontrolna, placebo N=128	Grupa badana Olaparyb N=136	Grupa kontrolna, placebo N=128	Grupa badana Olaparyb N=136	Grupa kontrolna, placebo N=128
Pacjenci ze zdarzeniem	96 (71%)	46 (36%)	48 (35%)	18 (14%)	86 (63%)	59 (46%)	31 (23%)	9 (7%)
Pacjenci ze zdarzeniem, po raz pierwszy odnotowanym po >6 miesiącach terapii	12 (9%)	4 (3%)	11 (8%)	4 (3%)	18 (13%)	4 (3%)	10 (7%)	0 (0%)
Całkowita liczba epizodów	129	58	92	20	118	72	40	10

² W referencji [17] przedatowano wyniki z wcześniejszego punktu odciążenia zbierania danych, zatem w tabeli przedstawiono wyniki z finalnej analizy z referencji [4].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr, n (%)	Nudności		Wymioty		Zmęczenie/astenia		Anemia [^]	
	Grupa badana Olaparyb N=136	Grupa kontrolna, placebo N=128	Grupa badana Olaparyb N=136	Grupa kontrolna, placebo N=128	Grupa badana Olaparyb N=136	Grupa kontrolna, placebo N=128	Grupa badana Olaparyb N=136	Grupa kontrolna, placebo N=128
- stopnia 1	102 (79%)	46 (79%)	66 (72%)	12 (60%)	69 (58%)	58 (81%)	5 (13%)	6 (60%)
- stopnia 2	24 (19%)	12 (21%)	23 (25%)	7 (35%)	37 (31%)	10 (14%)	24 (60%)	3 (30%)
- stopnia 3 lub 4	3 (2%)	0 (0%)	3 (3%)	1 (5%)	12 (10%)	4 (6%)	11 (28%)	1 (10%)
Wstrzymanie leczenia	9 (7%)	1 (2%)	18 (20%)	1 (5%)	8 (7%)	2 (3%)	4 (10%)	0 (0%)
Redukcja dawki	5 (4%)	0 (0%)	4 (4%)	1 (5%)	9 (8%)	1 (1%)	8 (20%)	1 (10%)
Przerwanie leczenia	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Zdarzenia wyleczone	105 (81%)	46 (79%)	90 (98%)	17 (85%)	73 (62%)	35 (49%)	28 (70%)	7 (70%)
Zdarzenie wymagające leczenia	56 (43%)	10 (17%)	21 (23%)	3 (15%)	5 (4%)	3 (4%)	30 (75%)	2 (20%)
Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzenia [dni]	4,0	13,0	52,0	64,5	28,0	29,0	29,0	92,0
Mediana czasu trwania pierwszego zdarzenia [miesiące]	2,7	0,8	0,1	0,1	3,0	3,3	2,8	0,5

[^] Obejmuje pacjentów z niedokrwistością, zmniejszonym stężeniem hemoglobiny, zmniejszoną liczbą czerwonych krwinek i zmniejszonym hematokrytem.

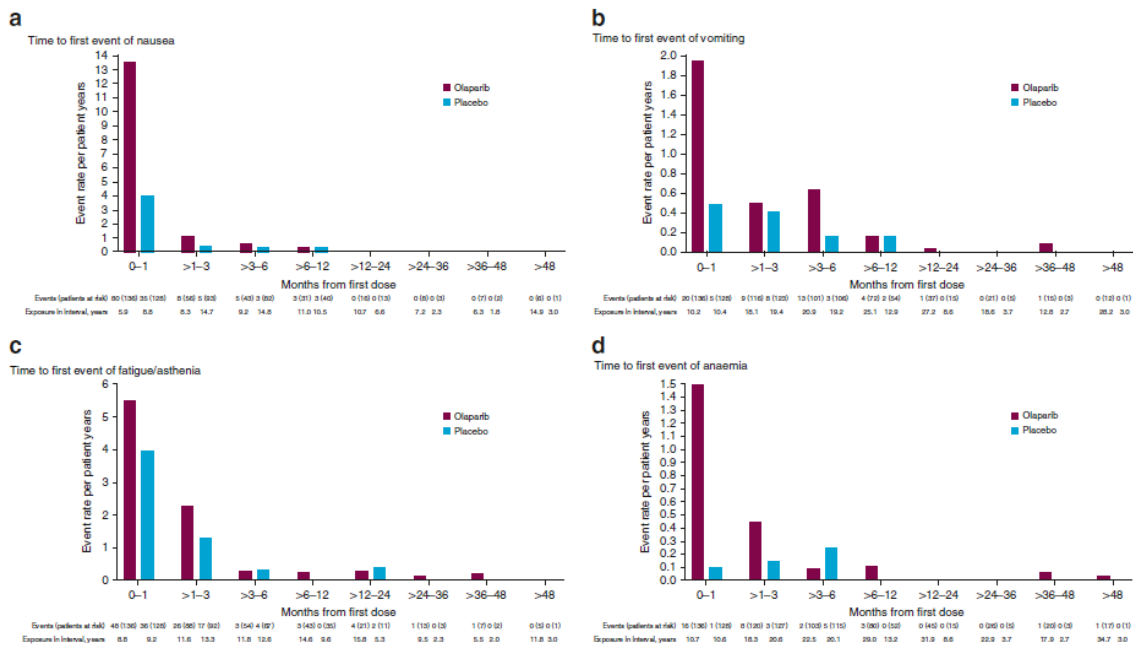
Niższy odsetek pacjentów otrzymujących olaparyb zgłaszał zdarzenia niepożądane w późnym okresie leczenia (75%) w porównaniu z całym okresem trwania badania (97%), chociaż częstość występowania świądu, infekcji dróg moczowych, duszności i bólu kończyn była zwiększona. Nie było zdarzeń niepożądanych, w przypadku których ponad 20% pacjentów doświadczyło nowego epizodu po 2 latach leczenia [4].

Spośród 264 pacjentów, którzy otrzymali przypisane leczenie, 209 zgonów miało miejsce w czasie finalnej analizy (98 stosujących olaparyb vs 111 placebo). W opinii badaczy zdecydowana większość pacjentek w obu leczonych grupach zmarła z powodu progresji raka jajnika (188 pacjentek). Od początku badania u dwóch pacjentów, zarówno w ramieniu olaparybu jak i placebo, obu z mutacją *BRCA*, wystąpiły zdarzenia niepożądane, które doprowadziły do zgonu. Jeden z tych zgonów miał miejsce w czasie ostatniego momentu odcięcia zbierania danych - pacjent zmarł z powodu udaru krwotocznego i małopłytkowości, uznanych za związane z leczeniem. Drugi zgon był spowodowany wcześniej zgłoszoną ostrą białaczką szpikową (AML); to zdarzenie niepożądane wystąpiło 14 dni po

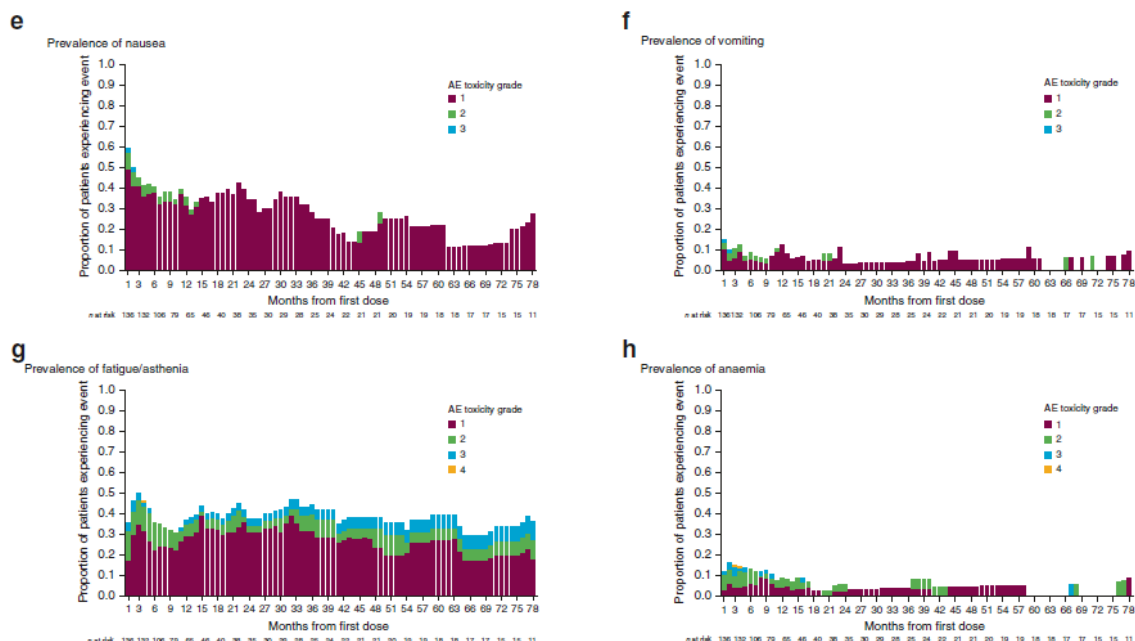
Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



odstawieniu badanego leczenia, a pacjentka, która otrzymywała olaparyb przez ponad 4 lata, zmarła około 1 rok i 9 miesięcy później. Wcześniej zgłaszano u tej pacjentki ciężką pancytopenię podczas leczenia w ramach badania. Był to jedyny przypadek AML zgłoszony w STUDY-19. U 2 pacjentów zdiagnozowano zespół mielodysplastyczny, jak opisano wcześniej. Wszyscy ci pacjenci otrzymali wcześniej dwie linie chemioterapii opartej na pochodnych platyny. U czterech pacjentów leczonych olaparybem rozwinęły się nowe pierwotne nowotwory złośliwe: gruczolakorak okrężnicy, rak przewodowy *in situ*, rak brodawkowy tarczycy i rak płaskonabłonkowy jamy ustnej. Podczas badania zgłoszono dwa przypadki zapalenia płuc, jeden w ramieniu olaparybu <3 miesiące od rozpoczęcia leczenia i jeden w ramieniu placebo, oba o 1 stopniu nasilenia [4].



Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Rysunek 7. Charakterystyka najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w badaniu STUDY-19: czas do pierwszego zdarzenia [częstość zdarzeń = liczba pierwszych zdarzeń/ekspozycja w przedziale czasowym. Należy zauważyć, że skale osi y różnią się między częściami a, b, c i d] a) nudności, b) wymiotów, c) zmęczenia/ astenii i d) anemii† oraz częstość występowania według miesiąca i stopnia e) nudności, f) wymiotów, g) zmęczenia/astenii i anemii† u pacjentów leczonych olaparybem. † Obejmuje pacjentów z niedokrwistością, zmniejszonym stężeniem hemoglobiny, zmniejszoną liczbą czerwonych krwinek i obniżonym hematokrytem [4].

Pacjenci, u których wystąpiły często występujące zdarzenia niepożądane, doświadczyli ich po raz pierwszy w ciągu kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia i rzadko zdarzało się, aby pierwsze wystąpienie rejestrowano po ponad 6 początkowych miesiącach stosowania olaparybu (częstość zdarzeń <0,3 na pacjento-rok). Wykresy rozpowszechnienia dla częstych zdarzeń niepożądanych pokazują odsetek pacjentów z grupy ryzyka (poddawanych leczeniu lub w okresie 30-dniowej obserwacji), u których wystąpiło każde zdarzenie niepożądane w określonym miesiącu (Rysunek 7). Jest to niezależne od daty wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego, więc zdarzenia o długim czasie trwania były notowane przez wiele miesięcy [4].

W referencji [1], uwzględniającej dane z zakresu bezpieczeństwa z cząstkowej analizy danych, zbieranych do czerwca 2010 roku podano, że nie było nieoczekiwanych zmian w biochemicznych pomiarach laboratoryjnych, czynnościach życiowych lub wynikach badania fizykalnego w żadnej z grup.

W referencji [3], w której przedstawiono dane z cząstkowej analizy, zbierane do listopada 2015 roku, podano, że w grupie olaparybu 83 pacjentów zmarło tylko z powodu badanej choroby; u jednego pacjenta wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (udar krwotoczny i małopłytkowość); jeden pacjent zmarł w wyniku współwystąpienia choroby podstawowej i zdarzenia niepożądanego

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



(zespół mielodysplastyczny); a dziewięciu pacjentów zmarło z innych przyczyn (niewydolność serca [n=1], eutanazja [n=1], wstrząs septyczny [n=1], zaburzenia naczyniowo-mózgowe [n=1], krwotok mózgowy [n=1] lub nieznaną [n=4]). W grupie placebo 99 pacjentów zmarło tylko z powodu badanej choroby, a dziewięciu pacjentów zmarło z innych przyczyn (ostra niewydolność nerek i zapalenie płuc [n=1], zatorowość płucna [n=1], niewydolność krążeniowo-oddechowa [n=1], sepsa, wstrząs spowodowany kałem [n=1], rakiem jajnika [n=1] lub nieznaną [n=4]). W sumie zgłoszono trzy przypadki zespołów mielodysplastycznych lub ostrej białaczki szpikowej (dwa w grupie olaparybu i jeden w grupie placebo). Dwóch z tych pacjentów otrzymywało monoterapię podtrzymującą olaparybem odpowiednio przez 57 miesięcy i 10 miesięcy, a jeden otrzymywał placebo przez 44 miesiące [3].

Profil bezpieczeństwa wśród pacjentek, które stosowały przydzielone terapie przez co najmniej 2 lata

W referencji [4] przedstawiono wyniki z zakresu bezpieczeństwa w populacji ogólnej pacjentek uczestniczących w badaniu, które kontynuowały przydzielone terapie przez co najmniej 2 lata.

Dwudziestu dwóch z 32 pacjentów otrzymujących olaparyb (69%) i wszystkich pięciu pacjentów otrzymujących placebo, którzy byli leczeni przez co najmniej 2 lata, otrzymywało pełną dawkę leczniczą (400 mg dwa razy na dobę) bezpośrednio przed odstawieniem lub zakończeniem obserwacji. Ośmiu pacjentów leczonych olaparybem (25%) otrzymywało zmniejszoną dawkę 200 mg dwa razy na dobę, w tym u sześciu zmniejszono dawkę przed upływem 2 lat, a pozostałych dwóch (6%) otrzymywało dawkę 100 mg dwa razy na dobę.

Charakterystyka wyjściowa tej subpopulacji pacjentek była zbliżona do charakterystyki wyjściowej populacji ogólnej pacjentek w badaniu STUDY-19.

Głównym powodem przerwania leczenia w ramach badania była progresja choroby. Po 2 latach leczenia odsetek osób przerywających leczenie olaparybem zmniejszył się. Osiemnastu pacjentów przerwało leczenie po tym czasie; dziewięć z powodu progresji choroby, cztery dobrowolnie, trzy z powodu zdarzeń niepożądanych i dwie z powodu nieprzestrzegania protokołu. W końcowej analizie średnia (odchylenie standardowe) przestrzegania badanego leczenia (oceniana na podstawie liczby kapsułek) wyniosła 96,9% (SD=8,9) w ramieniu olaparybu i 99,0% (3,4) w ramieniu placebo [4].

Tabela 20. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo, w ogólnej populacji pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2*) – zdarzenia niepożądane występujące z częstością >7% w ramieniu olaparybu [4], po 2 latach leczenia – w subpopulacji pacjentów, którzy stosowali przydzielone terapie przez co najmniej 2 lata.

Parametr	Grupa badana Olaparyb n (%), N=32	Grupa kontrolna, placebo, n (%) N=5	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane po co najmniej 2 latach terapii	24 (75%)	4 (80%)	RR=0,94 [0,66; 2,03]	>0,05	-

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*.. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Grupa badana Olaparyb n (%), N=32	Grupa kontrolna, placebo, n (%) N=5	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Zmęczenie/astenia	6 (19%)	0 (0%)	Peto OR=3,83 [0,31; 47,70]	>0,05	-
Zaparcie	5 (16%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,24; 55,71]	>0,05	-
Świąd	5 (16%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,24; 55,71]	>0,05	-
Infekcja dróg moczowych	5 (16%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,24; 55,71]	>0,05	-
Zawroty głowy	5 (16%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,24; 55,71]	>0,05	-
Duszność	5 (16%)	0 (0%)	Peto OR=3,67 [0,24; 55,71]	>0,05	-
Nudności	4 (13%)	0 (0%)	Peto OR=3,53 [0,18; 70,48]	>0,05	-
Wzdęcia	4 (13%)	0 (0%)	Peto OR=3,53 [0,18; 70,48]	>0,05	-
Ból pleców	4 (13%)	0 (0%)	Peto OR=3,53 [0,18; 70,48]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	4 (13%)	0 (0%)	Peto OR=3,53 [0,18; 70,48]	>0,05	-
Kaszel	4 (13%)	0 (0%)	Peto OR=3,53 [0,18; 70,48]	>0,05	-
Ból kończyn	4 (13%)	0 (0%)	Peto OR=3,53 [0,18; 70,48]	>0,05	-
Anemia	3 (9%)	0 (0%)	Peto OR=3,40 [0,11; 102,54]	>0,05	-
Ból kości	3 (9%)	0 (0%)	Peto OR=3,40 [0,11; 102,54]	>0,05	-
Ból głowy	3 (9%)	1 (20%)	RR=0,47 [0,09; 3,13]	>0,05	-
Obrzęk obwodowy	3 (9%)	0 (0%)	Peto OR=3,40 [0,11; 102,54]	>0,05	-
Wzrost poziomu kreatyniny we krwi	3 (9%)	0 (0%)	Peto OR=3,40 [0,11; 102,54]	>0,05	-
Biegunka	3 (9%)	0 (0%)	Peto OR=3,40 [0,11; 102,54]	>0,05	-
Zapalenie zatok	3 (9%)	0 (0%)	Peto OR=3,40 [0,11; 102,54]	>0,05	-
Wymioty	3 (9%)	0 (0%)	Peto OR=3,40 [0,11; 102,54]	>0,05	-
Ból brzucha	2 (6%)	1 (20%)	RR=0,31 [0,05; 2,29]	>0,05	-
Łysienie	2 (6%)	0 (0%)	Peto OR=3,28 [0,05; 200,48]	>0,05	-
Zapalenie pęcherza	2 (6%)	0 (0%)	Peto OR=3,28 [0,05; 200,48]	>0,05	-
Wybroczyny	2 (6%)	0 (0%)	Peto OR=3,28 [0,05; 200,48]	>0,05	-
Zapalenie kości i stawów	2 (6%)	0 (0%)	Peto OR=3,28 [0,05; 200,48]	>0,05	-
Pancytopenia	2 (6%)	0 (0%)	Peto OR=3,28 [0,05; 200,48]	>0,05	-

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*.. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Grupa badana Olaparyb n (%), N=32	Grupa kontrolna, placebo, n (%) N=5	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Gorączka	2 (6%)	0 (0%)	Peto OR=3,28 [0,05; 200,48]	>0,05	-
Zaburzenia czucia	2 (6%)	0 (0%)	Peto OR=3,28 [0,05; 200,48]	>0,05	-
Zaburzenia snu	2 (6%)	0 (0%)	Peto OR=3,28 [0,05; 200,48]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu względem placebo, w populacji ogólnej pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych, które odnotowano po co najmniej 2 latach przypisanej terapii:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
- zmęczenia, zaparc, świądu, infekcji dróg moczowych, zawrotów głowy, duszności, nudności, wzdęć, bólu pleców, infekcji górnych dróg oddechowych, kaszlu, bólu kończyn, anemii, bólu kości, bólu głowy, obrzęku obwodowego, wzrostu poziomu kreatyniny we krwi, biegunki, zapalenia zatok, wymiotów, bóli brzucha, łysienia, wybroczyn, zapalenia kości i stawów, pancytopenii, gorączki, zaburzeń czucia, zaburzeń snu.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU W PORÓWNANIU DO NIRAPARYBU – PORÓWNANIE POŚREDNIE

Nie zidentyfikowano badań randomizowanych, jak również wiarygodnych badań nierandomizowanych dedykowanych bezpośredniemu porównaniu interwencji wnioskowanej, tj. olaparybu stosowanego w leczeniu podtrzymującym, pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które uzyskały odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnej platyny, niezależnie od statusu mutacji *BRCA*, w tym u pacjentek bez mutacji *BRCA*, względem aktywnego komparatora tj. niraparybu.

W związku z tym przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych pod kątem identyfikacji badań dla niraparybu, które mogłyby posłużyć do wykonania porównania pośredniego z badaniem STUDY-19 [1]-[21], z zastosowaniem wspólnego komparatora, tj. placebo.

W poniższej tabeli przedstawiono zastawienie badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego z badaniem STUDY-19 dla olaparybu.

Tabela 21. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa olaparybu (badanie STUDY-19) względem niraparybu, stosowanych w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które uzyskały odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnej platyny, bez mutacji *BRCA*.

Badanie kliniczne	Badanie o akronimie STUDY-19 [1]-[21] Interwencja wnioskowana - olaparyb	Badanie o akronimie NOVA [59]-[85] Komparator - niraparyb	Badanie o akronimie NORA [86]-[97] Komparator - niraparyb
Metodyka badania	Badanie eksperymentalne, II fazy, z randomizacją (randomizacja centralna, ze stratyfikacją) i podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).	Badanie eksperymentalne, III fazy, wieloośrodkowe, z randomizacją (randomizacja ze stratyfikacją) i podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).	Badanie eksperymentalne, III fazy, wieloośrodkowe (30 ośrodków w Chinach), z randomizacją (randomizacja ze stratyfikacją) i podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).
Populacja/ najważniejsze kryteria włączenia	Dorośle pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym, surowicznym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej <u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat,	Dorośle pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym, surowicznym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. <u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - kobiety w wieku ≥ 18 lat; - potwierdzone histologicznie rozpoznanie	Dorośle pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. <u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - kobiety w wieku ≥ 18 lat; - potwierdzone histologicznie rozpoznanie

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Badanie kliniczne	Badanie o akronimie STUDY-19 [1]-[21] Interwencja wnioskowana - olaparyb	Badanie o akronimie NOVA [59]-[85] Komparator - niraparyb	Badanie o akronimie NORA [86]-[97] Komparator - niraparyb
	<ul style="list-style-type: none"> - nawrotowy, surowiczny lub z przeważającą komponentą surowiczą rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (stopień 2 lub 3), rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, - co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia oparte na chemioterapii zawierającej pochodne platyny, - obiektywna odpowiedź na przedostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny trwająca dłużej niż 6 miesięcy [platynowrażliwość], - uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny (według kryteriów RECIST 1.0. lub na podstawie stężenia antygenu CA-125), - stężenie antygenu CA-125 poniżej górnego zakresu normy, <ul style="list-style-type: none"> - randomizacja w okresie 8 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii, - chemioterapia składająca się z co najmniej 4 cykli, - dostępność odpowiednio spreparowanej próbki guza. 	<ul style="list-style-type: none"> nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej przeważnie o niskim stopniu zróżnicowania, surowiczego lub z komponentem surowiczym; - pacjentki wykazujące platynowrażliwość, które otrzymały co najmniej 2 schematy z zastosowaniem platyny; - pacjentki, które uzyskały całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie podczas przedostatniej chemioterapii opartej na platynie oraz u których wystąpiła progresja choroby po > 6 miesiącach po zakończeniu tej chemioterapii; - w przypadku ostatniego cyklu chemioterapii opartej na platynie przed włączeniem do badania: pacjentki, które otrzymały co najmniej 4 cykle chemioterapii opartej na platynie; pacjentki, które uzyskały całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) z obserwowaną chorobą resztkową <2 cm i poziomem CA-125 pozostającym w normie bądź zmniejszenie CA-125 o > 90 % od wartości początkowych, stabilnym przez co najmniej 7 dni; - stan sprawności 0-1 w skali ECOG. 	<ul style="list-style-type: none"> nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej przeważnie o niskim stopniu zróżnicowania (2 lub 3) surowiczego lub niezależnie od typu histologicznego, w przypadku obecności germinalnych mutacji <i>BRCA</i>; - pacjentki wykazujące platynowrażliwość, które otrzymały co najmniej 2 schematy z zastosowaniem platyny; - pacjentki, które uzyskały całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie podczas przedostatniej chemioterapii opartej na platynie (wg. Kryteriów RECIST 1.1) oraz u których wystąpiła progresja choroby po > 6 miesiącach po zakończeniu tej chemioterapii; - w przypadku ostatniego cyklu chemioterapii opartej na platynie (karboplatynie, cisplatynie lub nedaplatynie) przed włączeniem do badania: pacjentki, które otrzymały co najmniej 4 cykle chemioterapii opartej na platynie; - niestosowanie wcześniej inhibitora PARP; - stan sprawności 0-1 w skali ECOG.
<p>Dawkowanie/okres leczenia i obserwacji</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa badana: olaparyb (kapsułki) w dawce 400 mg/ 2x dobę, - grupa kontrolna: placebo 2x dobę, N=136 <p>Schemat leczenia zgodny z ChPL Lynparza® dla aktualnie wycofanych z obrotu kapsułek [245].</p> <p><u>Okres leczenia:</u> do progresji choroby, do braku korzyści ze stosowanej terapii bądź do momentu spełnienia innych kryteriów związanych z zaprzestaniem terapii.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana okresu obserwacji w momencie finalnej analizy przeżycia całkowitego wynosiła 78 miesięcy (dane zbierane do maja 2016 roku).</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa badana: niraparyb w dawce 300 mg (3 kapsułki, każda kapsułka 100 mg), 1x dobę w cyklach 28-dniowych do czasu wystąpienia progresji choroby, N=372 (w tym 234 bez germinalnej mutacji <i>BRCA</i>). - grupa kontrolna: placebo, 1x dobę, N=181 germinalnej mutacji <i>BRCA</i>). <p>Dozwolona redukcja dawkowania w przypadku działań/zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Schemat dawkowania zgodny z ChPL Zejula® [280].</p> <p><u>Okres leczenia:</u> do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, zgonu, wycofania zgonu lub utraty z okresu obserwacji, w zależności co wystąpiło jako pierwsze.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <p>Grupa badana: Niraparyb w dawce 300 mg (3 kapsułki, każda kapsułka 100 mg), 1x dobę w cyklach 28-dniowych do czasu wystąpienia progresji choroby lub 200 mg (2 kapsułki,) 1x dobę). Pierwszych 16 pacjentów otrzymało niraparyb w dobowej dawce 300 mg; po zmianie protokołu zgodnie z wynikami subanalizy badania NOVA, dawkę początkową zaczęto dobierać indywidualnie, w oparciu o wyjściową masę ciała pacjentek oraz liczbę płytek krwi (masa ciała ≥ 77 kg i liczba płytek krwi $\geq 150 \times 10^3/\mu\text{l}$ – wyjściowo niraparyb w dawce 300 mg/dobę; u pozostałych tj. z masą ciała <77 kg lub liczbą płytek krwi <150 x 10³/μl – niraparyb 200 mg/dobę). Grupa kontrolna: placebo, 1x dobę.</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Badanie kliniczne	Badanie o akronimie STUDY-19 [1]-[21] Interwencja wnioskowana - olaparyb	Badanie o akronimie NOVA [59]-[85] Komparator - niraparyb	Badanie o akronimie NORA [86]-[97] Komparator - niraparyb
		<p><u>Okres obserwacji:</u> obserwacja pod kątem finalnych wyników OS nadal trwa, ostatnia analiza danych: mediana 16,9 miesiąca (czerwiec 2016), maksymalny raportowany: 66 miesięcy [71]</p>	<p>W badaniu NORA większość pacjentek finalnie stosowało niraparyb w dawce 200 mg/dobę.</p> <p>Schemat dawkowania w dość wysokim stopniu zgodny z ChPL Zejula® [280].</p>
<p>Populacja uwzględniona w analizie danych</p>	<p>W analizie skuteczności uwzględniano wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT).</p> <p>W analizie bezpieczeństwa uwzględniano wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii.</p> <p>Wyniki (głównie z zakresu skuteczności) przedstawiono w populacji ogólnej pacjentów uczestniczących w badaniu, oraz w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status mutacji <i>BRCA</i>, tj. u pacjentów z takimi mutacjami lub pacjentów bez mutacji <i>BRCA</i>.</p>	<p>W analizie skuteczności uwzględniano wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT).</p> <p>W analizie bezpieczeństwa uwzględniano wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii.</p> <p>Wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status germinalnych mutacji <i>BRCA</i>, tj. u pacjentów z takimi mutacjami lub pacjentów bez mutacji <i>BRCA</i>.</p> <p>Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ogólnej pacjentek tj. niezależnie od statusu mutacji germinalnych <i>BRCA</i>.</p>	<p>W analizie skuteczności uwzględniano wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT), niezależnie od ekspozycji na badany lek.</p> <p>W analizie bezpieczeństwa uwzględniano wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę przypisaną terapii.</p> <p>Wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status germinalnych mutacji <i>BRCA</i>, tj. u pacjentów z takimi mutacjami lub pacjentów bez mutacji <i>BRCA</i>.</p> <p>Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ogólnej pacjentek tj. niezależnie od statusu mutacji germinalnych <i>BRCA</i>.</p>
<p>Oceniane punkty końcowe</p>	<p>Główny punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w ocenie badacza, - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w centralnej ocenie przez niezależny komitet (w sposób zamaskowany) – retrospektywna analiza skanów guza wykonanych za pomocą tomografii komputerowej. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas do wystąpienia najwcześniejszej progresji w oparciu o kryteria RECIST lub stężenie CA-125, - obiektywna odpowiedź na leczenie, <ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik kontroli choroby, - procentowa zmiana wielkości zmiany nowotworowej względem wartości wyjściowych, - czas przeżycia całkowitego, - czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, 	<p>Główny punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w ocenie badacza oraz niezależny komitet oceniający. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia całkowitego (OS); - okres bez chemioterapii (CFI); - czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST); - przeżycie bez progresji choroby po pierwszej kolejnej terapii (PFS2); - czas bez objawów oraz toksyczności (TWIST); - ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO); <ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa, - planowa analiza skuteczności w zależności od statusu mutacji <i>BRCA1/2</i>. 	<p>Główny punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w ocenie niezależnego komitetu oceniającego. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia całkowitego (OS); - okres bez chemioterapii opartej na platynie (CFI); - czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST); <ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa, - planowa analiza skuteczności w zależności od statusu germinalnych mutacji <i>BRCA1/2</i>.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Badanie kliniczne	Badanie o akronimie STUDY-19 [1]-[21] Interwencja wnioskowana - olaparyb	Badanie o akronimie NOVA [59]-[85] Komparator - niraparyb	Badanie o akronimie NORA [86]-[97] Komparator - niraparyb
	- czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej; - jakość życia i objawy związane z chorobą, - profil bezpieczeństwa		
Ocena możliwości porównania pośredniego w zakresie skuteczności i/lub bezpieczeństwa z badaniem STUDY-19	-	Jest możliwość wykonania porównania pośredniego, ze względu na podobną metodykę, kryteria włączenia oraz większość ocenianych punktów końcowych.	Jest możliwość wykonania porównania pośredniego, ze względu na podobną metodykę, kryteria włączenia oraz większość ocenianych punktów końcowych.

*w tabeli uwzględniono jedynie fazy RCT dla zidentyfikowanych badań.

W toku przeszukania medycznych baz danych z zastosowaniem słów kluczowych dla niraparybu zidentyfikowano 2 randomizowane, podwójnie zaślepiene badania kliniczne III fazy o akronimach NOVA [59]-[85] oraz NORA [86]-[97], w których porównywano efekty stosowania terapii podtrzymującej niraparybem względem placebo, w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które uzyskały odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny, zatem ogólne kryteria włączenia do ww. badań są zbieżne z kryteriami włączenia do badania STUDY-19, dla olaparybu. Do wszystkich 3 badań kwalifikowano pacjentki niezależnie od statusu mutacji *BRCA*, przy czym w przypadku badania NOVA, wszystkie wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono w kohortach wyodrębnionych ze względu na status germinalnych mutacji *BRCA*, podczas gdy w badaniach STUDY-19 i NORA wyniki przedstawiono zarówno w populacji ogólnej (tzn. niezależnie od statusu mutacji *BRCA*), jak i subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status tego typu mutacji. Niemniej jednak we wszystkich badaniach wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ogólnej pacjentek, bez wyodrębnienia danych dla subpopulacji bez mutacji *BRCA*. Należy zaznaczyć, że definicja pacjentek bez mutacji *BRCA* nieznacznie różniła się pomiędzy badaniem STUDY-19 a badaniami NOVA i NORA – w badaniu STUDY-19 do subpopulacji bez mutacji *BRCA* (zwanej dalej subpopulacją *BRCAwt*) zaliczono zarówno pacjentki z *BRCA* typu dzikiego (tzn. bez mutacji) jak również chore z nieznanym statusem mutacji *BRCA* (mutacje o nieznanym patogenezie), natomiast w badaniach NOVA i NORA - wyniki przedstawiono w subpopulacji bez germinalnych mutacji *BRCA*, zatem subpopulacja ta mogła teoretycznie obejmować pacjentki z somatycznymi mutacjami *BRCA*; niemniej jednak somatyczne mutacje stanowią zazwyczaj niewielki odsetek mutacji *BRCA*. Ponadto w badaniu NOVA kryterium włączenia w przypadku uzyskania odpowiedzi na chemioterapię oparą na pochodnych platyny była obserwowana choroba resztkowa <2 cm, podczas gdy w badaniu STUDY-19 nie było takiego kryterium. Sposób definiowania większości punktów końcowych z zakresu skuteczności był zbliżony w rozpatrywanych badaniach. W badaniach dla komparatora, tj. NOVA i NORA występowały pewne różnice w sposobie dawkowania niraparybu. W badaniu NOVA

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



dawkowanie i ogólny sposób postępowania w przypadku konieczności redukcji dawki był zasadniczo zgodny z ChPL Zejula® [280], natomiast w badaniu NORA występowały pewne różnice – pierwszych 16 zrandomizowanych pacjentów otrzymało dawkę 300 mg, zalecaną w ChPL Zejula®, natomiast w przypadku pozostałych pacjentów dawkę początkową dobierano na podstawie masy ciała i liczby płytek krwi, zgodnie z dawkowaniem z ChPL Zejula® [280] dla leczenia podtrzymującego wczesnego raka jajnika, a nie dawkowania dla raka nawrotowego, niemniej jednak dalszy sposób dostosowywania dawki był zgodny z ChPL Zejula® [280]. Niemniej jednak średnia dawka niraparybu stosowana w badaniu NOVA i NORA wynosiła odpowiednio 190-200 i 172,3 mg/dobę (w obu badaniach finalnie większość pacjentów stosowała dawkę 200 mg/dobę), więc była zbliżona, **zatem zdecydowano o uwzględnieniu badania NORA w porównaniu pośrednim (w ramach analizy wrażliwości, przedstawionej w aneksie, w rozdziale 16.13).**

Tabela 22. Porównanie charakterystyki demograficznych i klinicznych populacji pacjentów włączonych do badań randomizowanych dla olaparybu i komparatora – niraparybu.

Cecha	Badanie STUDY-19 [1]-[21]				Badanie o akronimie NOVA [59]-[85] Komparator – niraparyb, na podstawie danych z referencji [59]				Badanie o akronimie NORA [86]-[97] Komparator – niraparyb, na podstawie danych z referencji [86], populacja ogólna		
	na podstawie danych z referencji [1] – populacja ogólna		na podstawie danych z referencji [2] – populacja z <i>BRCAwt</i>		Pacjentki z germinalnymi mutacjami <i>BRCA</i>		Pacjentki bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>		Niraparyb (N=177)	Placebo (N=88)	
	Olaparyb (N=136)	Placebo (N=129)	Olaparyb, N=57	Placebo, N=61	Niraparyb (N=138)	Placebo (N=65)	Niraparyb (N=234)	Placebo (N=116)			
Wiek – mediana (zakres)	58,0 (21–89)	59,0 (33–84)	62,0 (21-80)	63,0 (49-79)	57 (36-83)	58 (38-73)	63 (33-84)	61 (34-82)	53,0 (35-78)	55,0 (38-72)	
Pochodzenie – n (%)	nieżydowskie 116 (85,3%)	nieżydowskie 112 (86,8%)	nieżydowskie 51 (89%)	nieżydowskie 58 (95%)	Nie-hispańskie 121 (87,7%)	Nie-hispańskie 57 (87,7%)	Nie-hispańskie 202 (86,3%)	Nie-hispańskie 99 (85,3%)	Azjatyckie (chińskie) 100%		
	żydowskie 20 (14,7%)	żydowskie 17 (13,2%)	żydowskie 6 (11%)	żydowskie 3 (5%)	Hiszpańskie/inne/nieznane 17 (12,3%)	Hiszpańskie/inne/Nieznane 8 (12,3%)	Hiszpańskie/inne/Nieznane 32 (13,7%)	Hiszpańskie/inne/Nieznane 17 (14,7%)			
Stopień sprawności chorych według ECOG – n (%)	0	110 (80,9%)	95 (73,6%)	45 (79%)	45 (74%)	91 (65,9%)	48 (73,8%)	160 (68,4%)	78 (67,2%)	70 (39,5%)	35 (39,8%)
	1	23 (16,9%)	30 (23,3%)	10 (18%)	14 (23%)	47 (34,1%)	17 (26,2%)	74 (31,6%)	38 (32,8%)	107 (60,5%)	53 (60,2%)
	2	1 (0,7%)	2 (1,6%)	1 (2%)	1 (2%)	-	-	-	-	-	-
	nieznany	2 (1,5%)	2 (1,6%)	1 (2%)	1 (2%)	-	-	-	-	-	-
Pierwotna lokalizacja	jajnik	119 (87,5%)	109 (84,5%)	50 (88%)	49 (80%)	122 (88,4%)	53 (81,5%)	192 (82,1%)	96 (82,8%)	-	-
	jajowód	3 (2,2%)	4 (3,1%)	Pozostałe	Pozostałe	9 (6,5%)	6 (9,2%)	18 (7,7%)	11 (9,5%)	-	-

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Badanie STUDY-19 [1]-[21]				Badanie o akronimie NOVA [59]-[85] Komparator – niraparyb, na podstawie danych z referencji [59]				Badanie o akronimie NORA [86]-[97] Komparator – niraparyb, na podstawie danych z referencji [86], populacja ogólna	
		na podstawie danych z referencji [1] – populacja ogólna		na podstawie danych z referencji [2] – populacja z <i>BRCA</i> wt		Pacjentki z germinalnymi mutacjami <i>BRCA</i>		Pacjentki bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>		Niraparyb (N=177)	Placebo (N=88)
		Olaparyb (N=136)	Placebo (N=129)	Olaparyb, N=57	Placebo, N=61	Niraparyb (N=138)	Placebo (N=65)	Niraparyb (N=234)	Placebo (N=116)		
nowotworu – n (%)	otrzewna	14 (10,3%)	16 (12,4%)	7 (12%)	12 (20%)	7 (5,1%)	6 (9,2%)	24 (10,3%)	8 (6,9%)	-	-
Czas do wystąpienia progresji po przedostatniej terapii opartej na związkach platyny – n (%)	6-12 miesięcy	53 (39,0%)	54 (41,9%)	23 (40%)	24 (39%)	54 (39,1%)	26 (40,0%)	90 (38,5%)	44 (37,9%)	56 (31,6%)	28 (31,8%)
	>12 miesięcy	83 (61,0%)	75 (58,1%)	34 (60%)	37 (61%)	84 (60,9%)	39 (60,0%)	144 (61,5%)	72 (62,1%)	121 (68,4%)	60 (68,2%)
Odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny – n (%)	całkowita	57 (41,9%)	63 (48,8%)	20 (35%)	25 (41%)	71 (51,4%)	33 (50,8%)	117 (50,0%)	60 (51,7%)	91 (51,4%)	46 (52,3%)
	częściowa	79 (58,1%)	66 (51,2%)	37 (65%)	36 (59%)	67 (48,6%)	32 (49,2%)	117 (50,0%)	56 (48,3%)	86 (48,6%)	42 (47,7%)
Status germinalnej mutacji w genie <i>BRCA</i> – n (%)	<i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>	31 (22,8%)	28 (21,7%)	-	-	-	-	-	-	65 (36,7%)	35 (39,8%)
	<i>BRCA1</i>	25 (18,4%)	20 (15,5%)	-	-	85 (61,6%)	43 (66,2%)	-	-	50 (28,2%)	28 (31,8%)
	<i>BRCA2</i>	6 (4,4%)	7 (5,4%)	-	-	51 (37,0%)	18 (27,7%)	-	-	14 (7,9)	7 (8,0%)
	<i>BRCA1</i> oraz <i>BRCA2</i>	0 (0,0%)	1 (0,8%)	-	-	9 (6,5%)	4 (6,2%)	-	-	1 (0,6)	0 (0)
	Brak mutacji	18 (13,2%)	20 (15,5%)	-	-	-	-	-	-	112 (63,3%)	53 (60,2%)
	Status nieznan	87 (64,0%)	81 (62,8%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Wcześniejsze chemioterapie – mediana (zakres)		3 (0-11)	3 (2-8)	-	-	-	-	-	-	-	-
Liczba wcześniejszych linii	1	-	-	-	-	1 (0,7%)	0	0	0	-	-
	2	-	-	-	-	70 (50,7%)	30 (46,2%)	155 (66,2%)	77 (66,4%)	177 (100%)	88 (100%)

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Badanie STUDY-19 [1]-[21]				Badanie o akronimie NOVA [59]-[85] Komparator – niraparyb, na podstawie danych z referencji [59]				Badanie o akronimie NORA [86]-[97] Komparator – niraparyb, na podstawie danych z referencji [86], populacja ogólna	
		na podstawie danych z referencji [1] – populacja ogólna		na podstawie danych z referencji [2] – populacja z <i>BRCAwt</i>		Pacjentki z germinalnymi mutacjami <i>BRCA</i>		Pacjentki bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>		Niraparyb (N=177)	Placebo (N=88)
		Olaparyb (N=136)	Placebo (N=129)	Olaparyb, N=57	Placebo, N=61	Niraparyb (N=138)	Placebo (N=65)	Niraparyb (N=234)	Placebo (N=116)		
chemioterapii – n (%)	≥3	-	-	-	-	67 (48,6%)	35 (53,8%)	79 (33,8%)	38 (32,8%)	-	-
Wcześniejsze chemioterapie oparte na pochodnych platyny – mediana (zakres)		2 (0-7)	2 (2-8)	-	-	-	-	-	-	-	-
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii opartych na platynie – n (%)	<2	-	-	-	-	1 (0,7%)	0	0	0	-	-
	2	-	-	-	-	79 (57,2%)	37 (56,9%)	174 (74,4%)	87 (75,0%)	-	-
	>2	-	-	-	-	58 (42,0%)	28 (43,1%)	60 (25,6%)	28 (42,1%)	-	-

Pacjentki włączone do w badań STUDY-19 oraz NOVA były w zbliżonym wieku (w tym w subpopulacji bez mutacji *BRCA*), wynoszącym około 60 lat, w przypadku badania NORA wiek pacjentek był nieco niższy i wynosił 53-55 lat. Ponadto badanie NORA było przeprowadzone jedynie w populacji chińskiej, a badania STUDY-19 oraz NOVA w populacji mieszanej, przy czym w badaniu STUDY-19 nie podano odsetka rasowego zakwalifikowanych pacjentek, ograniczając się jedynie do przedstawienia informacji na temat pochodzenia żydowskiego i nieżydowskiego; bazując jednakże na informacjach o krajach w których prowadzono badanie – tj. głównie europejskich, można przypuszczać że większość pacjentów była rasy białej. W przypadku stanu sprawności wg ECOG, populacje pacjentek włączone do badań STUDY-19 i NOVA były ogólnie porównywalne (większość pacjentek w stanie sprawności 0), natomiast w przypadku badania NORA większość pacjentek miała 1 stopień sprawności wg ECOG, co potencjalnie może świadczyć o gorszej kondycji fizycznej. Pod względem pierwotnej lokalizacji nowotworu, we wszystkich badaniach zdecydowanie dominował jajnik (>80%). Rozpatrując czas do wystąpienia progresji choroby po przedostatniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny, w badaniach STUDY-10 oraz NOVA, u około 40% pacjentów wynosił on od 6-12 miesięcy, podczas gdy w badaniu NORA odsetek takich chorych był nieco niższy i wynosił około 32%. Niemniej jednak rodzaj odpowiedzi na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnej platyny był zbliżony we wszystkich badaniach i odsetek chorych z całkowitą odpowiedzią wynosił około 50%, ponadto w badaniach większość pacjentek przeszła uprzednio 2 linie

leczenia (w badaniu NORA wszystkie pacjentki były po 2 liniach leczenia). Rozpatrując status mutacji *BRCA* w populacji ogólnej, występowały pewne dysproporcje pomiędzy badaniami – w przypadku badania STUDY-19 odsetek pacjentek bez mutacji *BRCA* wynosił 44,5%, w badaniu NORA - 60-63% i w badaniu NOVA – około 63%. Niemniej jednak status mutacji *BRCA* ma szczególne znaczenie w przypadku skuteczności, a w ww. badaniach kluczowe wyniki były wyodrębnione w podgrupach, ze względu na status mutacji *BRCA*.

Podsumowując, pomimo pewnych różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów, zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego z uwzględnieniem badania STUDY-19 oraz badań NOVA i NORA. Pod względem charakterystyki wyjściowej tj.:

- **wieku, pochodzenia etnicznego (ośrodki głównie w krajach europejskich i USA, Kanadzie);**
- **stanu sprawności wg ECOG;**
- **odsetka pacjentek z czasem od ostatniej chemioterapii opartej na związkach platyny do wystąpienia progresji choroby przez okres wynoszący >12 miesięcy;**
- **liczby wcześniejszych chemioterapii opartych na pochodnych platyny;**

populacja pacjentek z badania NOVA była bardziej zbliżona do populacji z badania STUDY-19, niż w przypadku badania NORA.

Ponadto w badaniu NORA stosowano początkowy sposób dawkowania niraparybu, który był nieco odmienny od zalecanego w ChPL Zejula® [280].

Z uwagi na powyższe argumenty, podstawowe porównanie pośrednie przeprowadzono z uwzględnieniem badań STUDY-19 i NOVA, natomiast w ramach analizy wrażliwości wykonano porównanie pośrednie z uwzględnieniem badania STUDY-19 oraz badań NOVA i NORA (przedstawione w aneksie, w rozdziale 16.13).

Wyniki porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością, z uwagi na ww. ograniczenia. Wykresy przedstawiające wyniki porównania pośredniego zamieszczono w aneksie, w rozdziale 16.14.

6.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU W PORÓWNANIU POŚREDNIM DO NIRAPARYBU

W badaniu STUDY-19 do grupy pacjentów z *BRCA*wt (gen *BRCA* typu dzikiego) zaliczano pacjentki: bez mutacji w genach *BRCA* oraz pacjentki z mutacjami *BRCA* o nieznannej patogenności.

Z kolei w badaniu NOVA przedstawiono wyniki jedynie w subpopulacji pacjentek bez germinalnych mutacji *BRCA*. Zatem populacja ta obejmuje pacjentki bez mutacji w genach *BRCA* jak i teoretycznie chore z mutacjami somatycznymi *BRCA*. Niemniej jednak mutacje somatyczne występują u niewielkiego odsetka pacjentek z rakiem jajnika.

Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)

We badaniach STUDY-19 i NOVA przeżycie wolne od progresji choroby definiowano jako czas do wystąpienia potwierdzonej progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST) lub zgonu. W przypadku badania STUDY-19 główna ocena była przeprowadzona przez badacza, a dodatkowa ocena – przez niezależną komisję poddaną zamaskowaniu (retrospektywna ocena, ale jedynie w populacji ogólnej, bez względu na obecność mutacji *BRCA*; niemniej jednak wyniki oceny komisji i badacza był zbieżne, co świadczy o poprawności oceny badacza). Z kolei w badaniach NOVA oceny dokonywała komisja, którą również poddano zamaskowaniu.

W badaniu STUDY-19 dane zbierano do listopada 2012 roku [2] podczas gdy w przypadku badania NOVA [59] do czerwca 2016 roku; mediana okresu obserwacji dla pacjentek bez germinalnych mutacji *BRCA* wynosiła 17,5 miesiąca. W przypadku badania NORA [86] opublikowano dane dla PFS zbierane do lutego 2020, a więc w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 15,8 miesiąca.

Tabela 23. Skuteczność kliniczna olaparybu w pośrednim porównaniu z niraparybem (poprzez placebo) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z bez mutacji *BRCA* – przeżycie wolne of progresji choroby lub zgonu (PFS).

Parametr	Grupa badana olaparyb	Wspólny komparator		Grupa kontrolna niraparyb
		Placebo	Placebo	
PFS, HR [95% CI]	Pacjentki z <i>BRCA</i> wt, listopad 2012 [2]	NOVA - pacjentki bez <i>gBRCA</i> , czerwiec 2016 [59], [60]		
	HR=0,54 [0,34; 0,85]	HR=0,45 [0,34; 0,61]		
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) HR=1,20 [0,70; 2,07], $p>0,05$			

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnych; *gBRCA* – germinalne mutacje *BRCA*.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzone porównanie pośrednie (z uwzględnieniem badania NOVA dla niraparybu) wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy olaparybem a niraparybem w zakresie PFS, w populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, bez mutacji *BRCA*.

Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST)

W przypadku badania STUDY-19 najnowsze dane dotyczące TFST pochodzą z maja 2016 [4], ale dodatkowo uwzględniono też dane z wcześniejszego punktu odcięcia zbierania danych z listopada 2012 roku, kiedy mediana okresu obserwacji wynosiła 37,3 miesiąca [2].

W przypadku badania NOVA uwzględniono jedyne dostępne dane z analizy przeprowadzonej w czerwcu 2016 roku [59].

Tabela 24. Skuteczność kliniczna olaparybu w pośrednim porównaniu z niraparybem (poprzez placebo) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z bez mutacji *BRCA* – czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST).

Parametr	Grupa badana olaparyb	Wspólny komparator		Grupa kontrolna niraparyb
		Placebo	Placebo	
TFST, HR [95% CI]	Pacjentki z <i>BRCA</i> wt, maj 2016 [4]	NOVA - pacjentki bez g <i>BRCA</i> , czerwiec 2016 [59]		
	HR=0,45 [0,30; 0,66]	HR=0,55 [0,41; 0,72]		
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed) HR=0,82 [0,50; 1,33], $p > 0,05$			
TFST, HR [95% CI]	Pacjentki z <i>BRCA</i> wt, listopad 2012 [2]	NOVA - pacjentki bez g <i>BRCA</i> , czerwiec 2016 [59]		
	HR=0,45 [0,30; 0,67]	HR=0,55 [0,41; 0,72]		
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed) HR=0,82 [0,50; 1,34], $p > 0,05$			

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnych

Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy olaparybem a niraparybem w zakresie TFST, w populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, bez mutacji *BRCA*, niezależnie od uwzględnionego punktu odcięcia zbierania danych z badania STUDY-19.

Czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TSST)

W badaniu NOVA nie przedstawiono parametru HR wraz z 95% CI dla TSST, stąd przeprowadzenie porównania pośredniego niraparybu z olaparybem było niemożliwe (zarówno w populacji ogólnej jak i subpopulacji pacjentek bez mutacji *BRCA*).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Przeżycie całkowite

W zakresie przeżycia całkowitego, w badaniu STUDY-19 finalną analizę tego punktu końcowego przeprowadzono w maju 2016 roku, przy dojrzałości danych wynoszącej 79% (w tym punkcie czasowym 14 pacjentów (10%) kontynuowało terapię olaparybem i 1 (1%) w grupie placebo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 78 miesięcy [4].

Wcześniejszą analizę przeprowadzono w listopadzie 2012 roku, kiedy mediana okresu obserwacji wynosiła 37,3 miesiąca (dojrzałość danych 58%) [2]. W związku z tym w porównaniu pośrednim z niraparybem wykorzystano dane z obu analiz.

W badaniu NOVA przedstawiono finalne wyniki przeżycia całkowitego po medianie 72 miesięcy obserwacji zaprezentowane w abstrakcie konferencyjnym [71] – dane zbierano do października 2020 roku, niemniej jednak sposób przedstawienia tych wyników uniemożliwił wykorzystanie ich do przeprowadzenia porównania pośredniego (podano jedynie różnice w medianie OS pomiędzy grupą badaną a kontrolną).

Z kolei w dokumencie EMA [84], w momencie odcięcia danych dla pierwotnej analizy PFS tj. 30 maja 2016 roku, dane OS były niedojrzałe w kohorcie bez germinalnej mutacji *BRCA*. W tym czasie zmarło łącznie 71 pacjentów w kohorcie, w tym 44 (19%) z 234 pacjentów przydzielonych losowo do niraparybu i 27 (23%) z 116 pacjentów przydzielonych losowo do placebo. Dane zostały ocenzone dla ponad 75% pacjentów w obu ramionach leczenia. Z uwagi na brak nowszych wyników, w porównaniu pośrednim wykorzystano dane z raportu EPAR.

Tabela 25. Skuteczność kliniczna olaparybu w pośrednim porównaniu z niraparybem (poprzez placebo) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z bez mutacji *BRCA* – przeżycie całkowite (OS).

Parametr	Grupa badana olaparyb	Wspólny komparator		Grupa kontrolna niraparyb
		Placebo	Placebo	
OS, HR [95% CI]	Pacjentki z <i>BRCA</i> wt, maj 2016 [4]	NOVA – pacjentki bez g <i>BRCA</i> , maj 2016 [84]		
	HR=0,84 [0,57; 1,25]	HR=0,75 [0,45; 1,20]		
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed) HR=1,12 [0,60; 2,10], p>0,05			
OS, HR [95% CI]	Pacjentki z <i>BRCA</i> wt, listopad 2012 [2]	NOVA – pacjentki bez g <i>BRCA</i> , maj 2016 [84]		
	HR=0,99 [0,63; 1,55]	HR=0,75 [0,45; 1,20]		
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed) HR=1,32 [0,68; 2,57], p>0,05			

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnych.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy olaparybem a niraparybem w zakresie OS, w populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, bez mutacji *BRCA*, niezależnie od momentu odcięcia zbierania danych w badaniu STUDY-19.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Jakość życia

W przypadku analizy jakości życia i punktów końcowych raportowanych przez pacjentów istniały istotne różnice w sposobie przedstawienia danych pomiędzy badaniem STUDY-19 dla olaparybu a badaniem NOVA dla niraparybu, w związku z czym przeprowadzenie porównania pośredniego uznano za niemożliwe. W badaniu STUDY-19 wyniki zakresu jakości życia przedstawiono jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali poszczególne kategorie poprawy/pogorszenia w indeksach TOI, FOSI i FACT-O, natomiast w badaniu NOVA – jako zmianę wyników względem wartości wyjściowych.

6.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU W PORÓWNANIU POŚREDNIM DO NIRAPARYBU

Profil bezpieczeństwa

W badaniu STUDY-19 wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ogólnej na podstawie najbardziej aktualnych danych z referencji [4] (dane zbierane do maja 2016 roku, finalna analiza przy dojrzałości danych dla przeżycia całkowitego wynoszącej 79% w populacji ogólnej), które jedynie w nieznacznym stopniu różniły się od pierwotnych danych przedstawionych w czasie pierwszej analizy, przeprowadzonej w referencji [1]. Z uwagi na powyższe, zastosowano konserwatywne podejście, i w porównaniu pośrednim wykorzystano najnowsze dane z badania STUDY-19 (w przypadku badania NOVA dostępne dane pochodziły z analiz pośrednich, zatem odsetek pacjentów ze zdarzeniami/działaniami niepożądanymi może być niższy niż w finalnych analizach). Bezpieczeństwo i tolerancję oceniano w trakcie badania STUDY-19, rejestrując zdarzenia niepożądane, oceniane zgodnie z CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 3.0 [4].

W przypadku badania NOVA, wyniki zakresu bezpieczeństwa również przedstawiono w populacji ogólnej, bez względu na obecność mutacji *BRCA*. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) oceniano zgodnie z National Cancer Institute CTCAE, wersja 4.02; obserwację pod kątem wystąpienia TEAE prowadzono po rozpoczęciu stosowania badanego leku i w ciągu 30 dni po ostatniej dawce badanego leku [59]. Najnowsze dane z zakresu bezpieczeństwa były zbierane do września 2017 roku, niemniej jednak sposób ich przedstawienia (tj. indywidualnie dla każdego z 12 miesięcy terapii, a nie u ogólnego odsetka pacjentów w całym okresie obserwacji, poza zespołem mielodysplastycznym), uniemożliwił ich uwzględnienie w porównaniu pośrednim. W związku z tym wykorzystano dane z referencji [59], tj. zbierane do czerwca 2016 roku.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 26. Profil bezpieczeństwa olaparybu w pośrednim porównaniu z niraparybem (poprzez placebo) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, populacja ogólna, bez względu na status *BRCA* – populacja ogólna.

Parametr	Grupa badana Olaparyb, n/N [4]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Niraparyb, n/N
		Placebo, n/N [4]	NOVA [59]	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	132/136	119/128	NOVA [59] 171/179	NOVA [59] 367/367
	RR=1,04 [0,99; 1,10], p>0,05		RR=1,05 [1,01; 1,06], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed – z uwzględnieniem badania NOVA) RR=1,00 [0,93; 1,06], p>0,05			
Nudności	96/136	46/128	NOVA [59] 63/179	NOVA [59] 270/367
	RR=1,96 [1,52; 2,54], p<0,05		RR=2,09 [1,70; 2,57], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,94 [0,68; 1,31]			
Zmęczenie/astenia	86/136	59/128	NOVA [59] 74/179	NOVA [59] 218/367
	RR=1,37 [1,09; 1,72], p<0,05		RR=1,44 [1,18; 1,74], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,95 [0,71; 1,29], p>0,05			
Wymioty	48/136	18/128	NOVA [59] 29/179	NOVA [59] 126/367
	RR=2,51 [1,55; 4,08], p<0,05		RR=2,12 [1,48; 3,04], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=1,18 [0,65; 2,17], p>0,05			
Biegunka	37/136	31/128	NOVA [59] 37/179	NOVA [59] 70/367
	RR=1,12 [0,74; 1,70], p>0,05		RR=0,92 [0,65; 1,32], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=1,32 [0,77; 2,27], p>0,05			
Ból brzucha	35/136	34/128	NOVA [59] 53/179	NOVA [59] 83/367
	RR=0,97 [0,65; 1,45], p>0,05		RR=0,76 [0,57; 1,03], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=1,27 [0,77; 2,09], p>0,05			
Zaparcia	30/136	14/128	NOVA [59] 36/179	NOVA [59] 146/367
	RR=2,02 [1,12; 3,63], p<0,05		RR=1,98 [1,44; 2,72], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=1,02 [0,52; 1,99], p>0,05			
Anemia \$	31/136	9/128	NOVA [59] 12/179	NOVA [59] 184/367
	RR=3,24 [1,61; 6,54], p<0,05		RR=7,84 [4,29; 13,04], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,43 [0,18; 1,06], p>0,05			
Obniżenie apetytu	29/136	17/128	NOVA [59] 26/179	NOVA [59] 93/367
	RR=1,61 [0,93; 2,78], p>0,05		RR=1,17 [1,74; 2,59], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,92 [0,47; 1,81], p>0,05			
Ból głowy	29/136	17/128	NOVA [59] 17/179	NOVA [59] 95/367

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Grupa badana Olaparyb, n/N [4]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Niraparyb, n/N
		Placebo, n/N [4]	Placebo, n/N	
		RR=1,61 [0,93; 2,78], p>0,05	RR=2,73 [1,68; 4,42], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*		Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,59 [0,28; 1,22]; p>0,05		
Niestrawność	27/136	11/128	NOVA [59] 17/179	NOVA [59] 42/367
			RR=2,31 [1,20; 4,46], p<0,05	RR=1,21 [0,71; 2,06]; p>0,05
Wynik porównania pośredniego*		Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=1,92 [0,82; 4,48], p>0,05		
Ból pleców	25/136	14/128	NOVA [59] 21/179	NOVA [59] 49/367
			RR=1,68 [0,91; 3,09], p>0,05	RR=1,14 [0,70; 1,84]; p>0,05
Wynik porównania pośredniego*		Analiza podstawowa (model fixed bez badania NORA) RR=1,48 [0,68; 3,20], p>0,05		
Ból stawów (artralgia)	24/136	18/128	NOVA [59] 22/179	NOVA [59] 43/367
			RR=1,25 [0,72; 2,20]; p>0,05	RR=0,95 [0,59; 1,54]; p>0,05
Wynik porównania pośredniego*		Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR= 1,32 [0,63; 2,76]; p>0,05		
Kaszel	24/136	13/128	NOVA [59] 8/179	NOVA [59] 55/367
			RR=1,74 [0,93; 3,26]; p>0,05	RR=3,35 [1,63; 6,89], p<0,05
Wynik porównania pośredniego*		Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,52 [0,20; 1,35]; p>0,05		
Zawroty głowy	21/136	9/128	NOVA [59] 13/179	NOVA [59] 61/367
			RR=2,20 [1,05; 4,62]; p<0,05	RR=2,29 [1,29; 4,05]; p<0,05
Wynik porównania pośredniego*		Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,96 [0,38; 2,45], p>0,05		
Zapalenie jamy nosowej i gardła	21/136	14/128	NOVA [59] 13/179	NOVA [59] 41/367
			RR=1,41 [0,75; 2,66], p>0,05	RR=1,54 [0,85; 2,80], p>0,05
Wynik porównania pośredniego*		Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,92 [0,38; 2,19], p>0,05		
Wzdęcia	21/136	11/128	NOVA [59] 22/179	NOVA [59] 28/367
			RR=1,80 [0,90; 3,58], p>0,05	RR=0,37 [0,62; 1,05], p>0,05
Wynik porównania pośredniego*		Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=2,89 [1,21; 6,90], p<0,05, NNH=10 [8; 37]		
Duszność	18/136	8/128	NOVA [59] 15/179	NOVA [59] 71/367
			RR=2,12 [0,95; 4,70], p>0,05	RR=2,31 [1,36; 3,91], p<0,05
Wynik porównania pośredniego*		Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,92 [0,35; 2,39], p>0,05		
Infekcja dróg moczowych	16/136	7/128	NOVA [59] 11/179	NOVA [59] 38/367
			RR=2,15 [0,92; 5,06], p>0,05	RR=1,68 [0,88; 3,22], p>0,05
Wynik porównania pośredniego*		Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=1,28 [0,44; 3,73], p>0,05		
Neutropenia/obniżenie liczby neutrofilów **	7/136	5/128	NOVA [59] 11/179	NOVA [59] 111/367

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Grupa badana Olaparyb, n/N [4]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Niraparyb, n/N
		Placebo, n/N [4]	Placebo, n/N	
		RR=1,32 [0,43; 4,05], p>0,05	RR=4,92 [2,72; 8,91], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,27 [0,08; 0,95], p<0,05, NNT=4 [3; 7]			
Trombocytopenia/obniżenie liczby płytek krwi ^	5/136	3/128	NOVA [59] 10/179	NOVA [59] 225/367
			RR=1,57 [0,38; 6,43], p>0,05	RR=10,97 [5,98; 20,15], p<0,05
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,14 [0,03; 0,66], p<0,05, NNT=2 [2; 5]			
Zespół mielodysplastyczny	2/136	0/128	NOVA 1/179 [71]	NOVA 6/367 [71]
			Peto OR=7,02 [0,44; 112,96], p>0,05	RR=2,93 [0,35; 24,13], p>0,05
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) Peto OR=3,00 [0,12; 76,66], p>0,05			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wstrzymania leczenia	47/136	13/128	NOVA [59] 9/179	NOVA [59] 253/367
			RR=3,40 [1,93; 5,99], p<0,05	RR=13,71 [7,23; 26,01], p<0,05
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,25 [0,11; 0,58], p<0,05, NNT= 2 [2; 3]			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	35/136	5/128	NOVA [59] 26/179	NOVA [59] 244/367
			RR=6,59 [2,66; 16,29], p<0,05	RR=4,58 [3,18; 6,58], p<0,05
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=1,44 [0,54; 3,82], p>0,05			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	8/136	2/128	NOVA [59] 4/179	NOVA [59] 54/367
			RR=3,76 [0,81; 17,40], p>0,05	RR=6,58 [2,42; 17,89], p>0,05
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,57 [0,09; 3,56], p>0,05			
Ciężkie zdarzenia niepożądane	25/136 [2]	11/128 [2]	NOVA [59] 27/179	NOVA [59] 110/367
			RR=2,14 [1,10; 4,17], p>0,05	RR=1,99 [1,36; 2,91], p<0,05
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=1,08 [0,50; 3,32], p>0,05			
Działania niepożądane	121/136 [2]	93/128 [2]	NOVA [59] 127/179	NOVA [59] 358/367
			RR=1,22 [1,08; 1,38], p<0,05	RR=1,37 [1,25; 1,51], p<0,05
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,89 [0,79; 1,04], p>0,05			

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnych. \$ w badaniu STUDY-19 anemia obejmowała pacjentów z niedokrwistością, zmniejszonym stężeniem hemoglobiny, zmniejszoną liczbą czerwonych krwinek i zmniejszonym hematokrytem, w badaniu NOVA – anemię i obniżony poziom hemoglobiny. ^w badaniu NOVA i NORA trombocytopenia obejmowała pacjentów z trombocytopenią i obniżoną liczbą płytek krwi, **w badaniu NOVA i NORA neutropenia obejmowała pacjentów z neutropenią, obniżoną liczbą neutrofilów i gorączką neutropeniczną.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy olaparybem a niraparybem w zakresie:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
- poszczególnych zdarzeń niepożądanych, dowolnego stopnia nasilenia, które były raportowane i podobnie definiowane w badaniach dla olaparybu i niraparybu: tj. nudności, zmęczenia/astenii,

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



wymiotów, biegunki, bólu brzucha, zaparcia, anemii, obniżenia apetytu, bólu głowy, niestrawności, bólu pleców, bólu stawów, kaszlu, zawrotów głowy, zapalenia jamy nosowej i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, duszności, infekcji dróg moczowych, zespołu mielodysplastycznego;

- zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki,
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- działań niepożądanych;

w populacji ogólnej pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA*) z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej.

Wykazano natomiast istotnie statystycznie większe ($p < 0,05$) ryzyko wystąpienia wzdęć (NNH=10) w wyniku stosowania olaparybu niż niraparybu, w analizie podstawowej.

Wyniki porównania pośredniego wskazują natomiast na istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższe ryzyko wystąpienia:

- neutropenii, NNT=4;
- trombocytopenii, NNT=2;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania leczenia, NNH=2;

w wyniku stosowania olaparybu w porównaniu z niraparybem.

Tabela 27. Profil bezpieczeństwa olaparybu w pośrednim porównaniu z niraparybem (poprzez placebo) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, populacja ogólna, bez względu na status *BRCA* – populacja ogólna, zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia.

Parametr	Grupa badana Olaparyb, n/N [4]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Niraparyb, n/N
		Placebo, n/N [4]	Placebo, n/N	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia	59/136	28/128	NOVA [59] 41/179	NOVA [59] 272/367
	RR=1,98 [1,36; 2,90], $p < 0,05$		RR=3,24 [2,46; 4,26], $p < 0,05$	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,61 [0,38; 0,98], $p < 0,05$ NNT=3 [2; 6]			
Nudności ≥ 3 stopnia	3/136	0/128	NOVA [59] 2/179	NOVA [59] 11/367
	Peto OR=7,07 [0,73; 68,65], $p > 0,05$		Peto OR=2,24 [0,70; 7,23], $p < 0,05$	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) Peto OR=3,15 [0,24; 40,67], $p > 0,05$			
Zmęczenie/astenia ≥ 3 stopnia	12/136	4/128	NOVA [59] 1/179	NOVA [59] 30/367
	RR=2,82 [0,93; 8,53], $p > 0,05$		RR=14,63 [2,01; 106,44]; $p < 0,05$	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,19 [0,02; 1,87], $p > 0,05$			
Wymioty ≥ 3 stopnia	3/136	1/128	NOVA [59] 1/179	NOVA [59] 7/367
	RR=2,82 [0,30; 26,80], $p > 0,05$		RR=3,41 [0,42; 27,54], $p > 0,05$	

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Grupa badana Olaparyb, n/N [4]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Niraparyb, n/N
		Placebo, n/N [4]	Placebo, n/N	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,83 [0,04; 17,81], p>0,05			
Biegunka ≥3 stopnia	3/136	3/128	NOVA [59] 2/179	NOVA [59] 1/367
	RR=0,94 [0,19; 4,58], p>0,05		RR=0,24 [0,02; 2,67], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=3,86 [0,22; 68,02], p>0,05			
Ból brzucha ≥3 stopnia	3/136	4/128	NOVA [59] 3/179	NOVA [59] 4/367
	RR=0,71 [0,16; 3,09], p>0,05		RR=0,64 [0,15; 2,87], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=1,09 [0,13; 8,83], p>0,05			
Zaparcia ≥3 stopnia	1/136	0/128	NOVA [59] 1/179	NOVA [59] 2/367
	Peto OR=6,97 [0,14; 351,77], p>0,05		Peto OR=2,35 [0,48; 11,42], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) Peto OR=2,97 [0,04; 203,51], p>0,05			
Anemia ≥3 stopnia§	10/136	1/128	NOVA [59] 0/179	NOVA [59] 93/367
	RR=9,41 [1,22; 72,49], p<0,05		Peto OR=5,99 [3,72; 9,63], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) Peto OR=0,86 [0,24; 3,14], p>0,05			
Obniżenie apetytu ≥3 stopnia	0/136	0/128	NOVA [59] 1/179	NOVA [59] 1/367
	RR=0,94 [0,02; 47,11], p>0,05		RR=0,49 [0,03; 7,75], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=1,93 [0,02; 232,63], p>0,05			
Ból głowy ≥3 stopnia	0/136	1/128	NOVA [59] 0/179	NOVA [59] 1/367
	Peto OR=0,13 [0,00; 6,42], p>0,05		Peto OR=4,43 [0,07; 288,03], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,03 [0,00; 8,83], p>0,05			
Niestrawność ≥3 stopnia	0/136	0/128	NOVA [59] 0/179	NOVA [59] 0/367
Ból stawów (artralgia) ≥3 stopnia	1/136	0/128	NOVA [59] 0/179	NOVA [59] 1/367
	Peto OR=6,97 [0,14; 351,77], p>0,05		Peto OR=4,43 [0,07; 288,03], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=1,57 [0,01; 483,85], p>0,05			
Kaszel ≥3 stopnia	0/136	0/128	NOVA [59] 0/179	NOVA [59] 0/367
Zawroty głowy ≥3 stopnia	0/136	0/128	NOVA [59] 0/179	NOVA [59] 0/367
Zapalenie jamy nosowej i gardła ≥3 stopnia	0/136	0/128	NOVA [59] 0/179	NOVA [59] 0/367
Wzdęcia ≥3 stopnia	0/136	0/128	NOVA [59] 1/179	NOVA [59] 0/367
	RR=0,94 [0,02; 47,11], p>0,05		RR=0,16 [0,01; 3,98], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=5,78 [0,04; 902,72], p>0,05			
Duszność ≥3 stopnia	2/136	0/128	NOVA [59]	NOVA [59]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Grupa badana Olaparyb, n/N [4]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Niraparyb, n/N
		Placebo, n/N [4]	Placebo, n/N	
			2/179	4/367
		Peto OR=7,02 [0,44; 112,96], p>0,05	RR=0,98 [0,18; 5,28], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*		Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) Peto OR=7,20 [0,28; 188,20], p>0,05		
Infekcja dróg moczowych ≥3 stopnia	0/136	1/128	NOVA [59] 2/179	NOVA [59] 3/367
		Peto OR=0,13 [0,00; 6,42], p>0,05	RR=0,73 [0,12; 4,34], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*		Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) Peto OR=0,18 [0,00; 13,65], p>0,05		
Neutropenia/obniżenie liczby płytek krwi ≥3 stopnia **	5/136	1/128	NOVA [59] 3/179	NOVA [59] 72/367
		RR=4,71 [0,56; 39,74], p>0,05	RR=11,71 [3,74; 36,64], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*		Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) RR=0,40 [0,04; 4,52], p>0,05		
Trombocytopenia/obniżenie liczby płytek krwi ≥3 stopnia ^	1/136	0/128	NOVA [59] 1/179	NOVA [59] 124/367
		Peto OR=26,97 [0,14; 351,77], p>0,05	Peto OR=6,55 [4,28; 10,01], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*		Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA) Peto OR=1,06 [0,02; 54,98], p>0,05		

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnych. \$ w badaniu STUDY-19 anemia obejmowała pacjentów z niedokrwistością, zmniejszonym stężeniem hemoglobiny, zmniejszoną liczbą czerwonych krwinek i zmniejszonym hematokrytem, w badaniu NOVA – anemię i obniżony poziom hemoglobiny. ^w badaniu NOVA i NORA trombocytopenia obejmowała pacjentów z trombocytopenią i obniżoną liczbą płytek krwi, **w badaniu NOVA i NORA neutropenia obejmowała pacjentów z neutropenią, obniżoną liczbą neutrofilów i gorączką neutropeniczną.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy olaparybem a niraparybem w zakresie:

- poszczególnych zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia nasilenia, które były raportowane i podobnie definiowane w badaniach dla olaparybu i niraparybu: tj. nudności, zmęczenia/astenii, wymiotów, biegunki, bólu brzucha, zaparcia, anemii, obniżenia apetytu, bólu głowy, bólu stawów, duszności, infekcji dróg moczowych, neutropenii, trombocytopenii;

w populacji ogólnej pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA*) z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej.

Wyniki porównania pośredniego wskazują natomiast na istotnie statystycznie niższe ryzyko (p<0,05) wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia nasilenia w wyniku stosowania olaparybu względem niraparybu [NNT=3].

W przypadku następujących zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia nasilenia: niestrawności, kaszlu, zawrotów głowy zapalenia jamy nosowej i gardła, nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia w badaniach dla olaparybu i niraparybu.

7. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENEK Z NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM, RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ BEZ MUTACJI *BRCA* – BADANIE OPINION

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki jednoramiennego, otwartego, prospektywnego badania fazy IIIb o akronimie OPINION [22]-[33]. Pomimo braku porównania z komparatorami, wyniki tego badania przedstawiono w zasadniczej części analizy klinicznej ponieważ:

- zostało przeprowadzone we wnioskowanej populacji i stanowiło podstawę rejestracji olaparybu w postaci tabletek powlekanych we wnioskowanym wskazaniu [44];
- zostało przeprowadzone na licznej grupie chorych.

Celem badania OPINION [22]-[33] była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania olaparybu w populacji dorosłych pacjentów, z nawrotowym, platynowrażliwym, rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, którzy uzyskali odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny (całkowitą, częściową lub brak dowodów na obecność choroby), bez patogennych lub prawdopodobnie patogennych germinalnych mutacji *BRCA*. Pacjenci wcześniej otrzymali ≥ 2 linie leczenia pochodnymi platyny [22].

Do badania zrekrutowano 279 pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych w dawce 300 mg 2x dobę. Leczenie kontynuowano do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub spełnienia innych kryteriów przerwania leczenia. Pacjenci mogli kontynuować stosowanie olaparybu pomimo progresji, jeżeli w opinii badacza odnosili korzyści z takiej terapii i nie spełnili innych kryteriów przerwania leczenia. W momencie przeprowadzenia wstępnej analizy danych w październiku 2020 roku, mediana okresu obserwacji wynosiła 19,2 miesiąca. W tym czasie 71 (25,4%) pacjentów nadal przyjmowało olaparyb, a 85 (30,5%) pacjentów zmarło; dojrzałość danych na potrzeby analizy przeżycia wolnego od progresji wynosiła 75,3% [22].

Ogółem na podstawie wyników badania krwi lub badania śliny, 264 pacjentów (94,6%) nie miało patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji germinalnej *BRCAm* (nie-*gBRCAm*); 15 pacjentów (5,4%) miało niepotwierdzony status germinalnych mutacji *BRCA* (14 zostało włączonych na podstawie negatywnego wyniku testu *BRCA* z guzia, a jeden pacjent z brakującymi danymi stanowił istotne odstępstwo od protokołu). Większość pacjentów (N = 241; 86,4%) została zakwalifikowana na podstawie lokalnego testu *gBRCA*, a pozostali (N = 38; 13,6%) na podstawie centralnego testu BRACAnalysis CDx® przeprowadzonego przez firmę Myriad Genetics. Na podstawie retrospektywnego centralnego badania mutacji germinalnych (BRACAnalysis CDx®) wszystkich włączonych pacjentów, u 253 (90,7%) potwierdzono ujemny wynik testu na obecność germinalnej mutacji *BRCA*. Sześciu

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



pacjentów (2,2%) miało germinalne mutacje *BRCA* (nieuwzględnione w analizach podgrup biomarkerów), a w przypadku 20 pacjentów (7,2%) nie uzyskano żadnego wyniku [22].

Podsumowanie kluczowych aspektów metodologicznych badania OPINION [22]-[33] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Opis metodyki badania o akronimie OPINION [22]-[33].

Opis metodyki badania	
Metodyka badania	Badanie eksperymentalne, fazy IIIb, wielośrodkowe, międzynarodowe (17 krajów), otwarte, jednoramienne, prospektywne
Populacja	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - histologicznie potwierdzony nawrotowy, platynowrażliwy, surowiczy rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej), - udokumentowany brak germinalnych mutacji <i>BRCA</i>; - ukończenie co najmniej dwóch poprzednich kursów terapii zawierających platynę: przedostatni cykl chemioterapii przed włączeniem do badania; chemioterapia musiała zawierać platynę (np. karboplatinę, cisplatinę lub oksaliplatinę zgodnie ze standardową praktyką kliniczną); platynowrażliwość zdefiniowana jako progresja choroby > 6 miesięcy po zakończeniu ostatniej dawki chemioterapii zawierającej platynę; - w przypadku ostatniego kursu chemioterapii bezpośrednio przed włączeniem do badania: pacjenci musieli, w opinii badacza, uzyskać odpowiedź (częściową lub całkowitą odpowiedź radiologiczną), lub nie mieć objawów choroby (jeśli przed chemioterapią przeprowadzono optymalną cytoredukcję) oraz brak wzrost poziomu antygenu nowotworowego-125 po ukończeniu tego kursu; - stan sprawności wg ECOG 0–1; - dostępność próbki guza do badania. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze stosowania inhibitorów PARP. <p>Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 16.4).</p>
Grupa badana	Olaparyb (tabletki powlekane) w dawce 300 mg/ 2x dobę, N=279. Schemat leczenia zgodny z ChPL Lynparza® [44].
Okres leczenia i obserwacji	<p><u>Okres leczenia:</u> do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub spełnienia innych kryteriów przerwania leczenia. Pacjenci mogli kontynuować stosowanie olaparybu pomimo progresji, jeżeli w opinii badacza odnosili korzyści takiej terapii i nie spełnili innych kryteriów przerwania leczenia. W momencie finalnej analizy we wrześniu 2021: 9,6 miesiąca.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana okresu obserwacji w momencie wstępnej analizy (dane zbierane do października 2020): 19,2 miesiąca, do finalnej analizy we wrześniu 2021: 33,1 miesiąca.</p>
Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	<p>W czasie wstępnej analizy danych w październiku 2020 roku: 71 (25,4%) pacjentów nadal przyjmowało olaparyb, a 85 (30,5%) pacjentów zmarło.</p> <p>W czasie finalnej analizy we wrześniu 2021 roku, 46 (16,5%) pacjentów pozostawało na terapii, u 70,3% nastąpiła progresja choroby.</p>
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Czas przeżycia wolny od progresji; PFS	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <p>Czas od przyjęcia pierwszej dawki olaparybu do wystąpienia obiektywnej radiologicznej progresji choroby (według zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1) lub zgonu (z jakichkolwiek przyczyn w przypadku braku progresji choroby) - w ocenie badacza. Ocenę guza przeprowadzono co 8 tygodni przez pierwszych 12 miesięcy, a potem co 12 tygodni do momentu progresji choroby.</p> <p>Analizy wrażliwości:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji w zależności od wieku, statusu HRD, liczby wcześniejszych terapii itp.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Opis metodyki badania	
Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST)	Czas od przyjęcia pierwszej dawki olaparybu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu z dowolnej przyczyny.
Czas do przerwania leczenia (TDT)	Czas od przyjęcia pierwszej dawki olaparybu do przerwania leczenia lub zgonu
Okres wolny od chemioterapii opartej na pochodnych platyny (PFI)	Czas od daty ostatniej dawki chemioterapii partej na pochodnej platyny przed zastosowaniem olaparybu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (w zależności co wystąpiło jako pierwsze)
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od przyjęcia pierwszej dawki olaparybu do zgonu
Jakość życia	Wyniki raportowane przez pacjentów (PRO) – Indeks TOI oraz FACT-O, ocena jakości życia w kwestionariuszu EQ-5D-5L
Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) oceniano i klasyfikowano zgodnie z kryteriami <i>Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i> wersja 5.0 oraz słownikiem MedDRA wersja 23.1.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Wszystkie analizy skuteczności będą oparte na pełnym zestawie analiz (wszyscy włączeni pacjenci [niezależnie od tego, czy otrzymali olaparyb, czy nie – analiza ITT]).	
W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę olaparybu.	

Ponieważ wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z pełnotekstowych publikacji [22], [23], które uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych [24]-[31] i rejestrów badań klinicznych [32]-[33].

7.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU U PACJENEK Z NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIEM ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDŹ NA CHEMIOTERAPIĘ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY, BEZ MUTACJI *BRCA1/2*

W analizie wyników z zakresu skuteczności uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania [23].

Analizy statusu *BRCA* i HRD przeprowadzone centralnie

Próbki krwi zostały dostarczone firmie Myriad w celu retrospektywnego potwierdzenia, że włączeni pacjenci nie mieli germinalnych mutacji *BRCA*, przy zastosowaniu testu BRACAnalysis CDx®. Po badaniu przesiewowym, retrospektywne badanie guza wykonano również centralnie, w Myriad, w celu oceny mutacji somatycznej *BRCA* (*sBRCA*) i statusu zaburzeń rekombinacji homologicznej (HRD) za pomocą testu myChoice® HRD Plus dla wszystkich włączonych pacjentów. Pacjenci zostali sklasyfikowani jako posiadający guza HRD-pozytywnego (tj. z zaburzeniami [niedoborem] rekombinacji homologicznej), jeśli

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



ich wynik niestabilności genomowej (GIS) wynosił ≥ 42 , podczas gdy pacjenci z wynikiem GIS < 42 zostali sklasyfikowani jako HRD-ujemni (tzn. bez niedoboru rekombinacji homologicznej), zgodnie z wcześniejszą walidacją wskaźnika GIS w raku jajnika. Pacjenci zostali sklasyfikowani jako posiadający somatyczne mutacje *BRCA*, jeśli mieli dodatni status mutacji *BRCA* w guzie (*tBRCAm*) na podstawie centralnego testu guza i ujemny status germinalnych mutacji *BRCA* na podstawie centralnego testu linii germinalnej [22].

Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)

Tabela 29. Skuteczność kliniczna olaparybu raportowana w badaniu OPINION, w zależności od statusu mutacji *BRCA1/2* [22], [26], [27], [28], [31], [32] (dane zbierane do 20.10.2020 roku) – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS).

Status mutacji <i>BRCA</i> /subpopulacja	Liczba zdarzeń, n (%)	Grupa badana, Olaparyb Mediana [95% CI] (miesiące)	PFS w 12 miesiącu, % [95% CI]	PFS w 18 miesiącu, % [95% CI]
PFS – przeżycie wolne od progresji choroby				
Wszyscy pacjenci (tj. bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>), mediana [miesiące]	210 (75%)	9,2 [7,6; 10,9]	38,5 [32,7; 44,3]	24,3 [19,2; 29,7]
Pacjenci z somatycznymi mutacjami <i>BRCA</i> , mediana [miesiące]	13/27	16,4 [12,8; nie osiągnięto]	73,9 [52,9; 86,6]	49,3 [28,9; 66,7]
Pacjenci HRD-pozytywni, w tym z somatycznymi mutacjami <i>BRCA</i> , mediana [miesiące]	80/121	11,1 [9,2; 14,6]	49,0 [39,7; 57,7]	36,3 [27,6; 45,1]
Pacjenci HRD-pozytywni, bez mutacji somatycznych <i>BRCA</i> , mediana [miesiące]	67/94	9,7 [8,1; 13,6]	41,8 [31,6; 51,7]	32,5 [23,1; 42,3]
Pacjenci HRD-negatywni	96/115	7,3 [5,5; 9,0]	27,0 [19,1; 35,6]	11,3 [5,9; 18,6]
Pacjenci z mutacjami HRR, bez mutacji <i>BRCA</i>	18 (53%)	14,8 [10,8; nie osiągnięto]	60,1 [41,3; 74,6]	43,5 [25,9; 59,8]
Pacjenci bez mutacji HRR, bez mutacji <i>BRCA</i>	163 (82%)	7,6 [7,2; 9,1]	29,7 [41,3; 74,6]	17,5 [12,4; 23,5]
Pacjenci z TP53 typu dzikiego	14 (74%)	10,7 [7,2; 13,6]	42,1 [20,4; 62,5]	24,1 [7,8; 45,1]
PFS w zależności od liczby wcześniejszych linii chemioterapii opartych na pochodnych platyny				
2 linie	127/165	9,2 [7,4; 11,1]	40,1 [32,4; 47,6]	23,7 [17,2; 30,7]
>2 linie	83/114	9,0 [7,2; 10,9]	36,3 [27,3; 45,3]	25,3 [17,5; 33,9]
PFS w zależności od rodzaju odpowiedzi na leczenie na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny				
Całkowita odpowiedź/brak dowodów na obecność choroby	60/92	13,7 [9,3; 16,4]	53,0 [42,2; 62,7]	36,3 [26,3; 46,4]
Częściowa odpowiedź	147/184	7,4 [5,6; 9,1]	31,2 [24,5; 38,2]	18,7 [13,2; 25,0]
PFS w zależności od wieku pacjentów w momencie rekrutacji				
<65 lat	100/132	9,2 [7,8; 12,8]	43,3 [34,6; 51,7]	26,2 [18,9; 34,2]
≥ 65 lat	110/147	9,0 [7,2; 10,8]	34,0 [26,3; 41,9]	22,6 [15,9; 30,1]
<70 lat	146 (76%)	9,2 [7,6; 11,1]	-	24,9 [18,8; 31,4]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Status mutacji <i>BRCA</i> /subpopulacja	Liczba zdarzeń, n (%)	Grupa badana, Olaparyb Mediana [95% CI] (miesiące)	PFS w 12 miesiącu, % [95% CI]	PFS w 18 miesiącu, % [95% CI]
≥70 lat	64 (74%)	9,0 [7,2; 10,9]	-	23,4 [14,6; 33,4]

HRD – zaburzenia procesu rekombinacji homologicznej, HRR – geny związane z rekombinacją homologiczną.

Ogólnie mediana przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu wyniosła 9,2 miesiąca [95% CI: 7,6; 10,9]. Odsetek pacjentów bez progresji choroby po 12 i 18 miesiącach wyniósł odpowiednio 38,5% [95% CI: 32,7; 44,3] i 24,3% [95% CI: 19,2; 29,7]. Zgodnie z wynikami uzyskanymi w całej badanej populacji, mediana PFS wyniosła 9,1 miesiąca [95% CI: 7,4; 10,3] w analizie wrażliwości obejmującej tylko pacjentów, u których potwierdzono brak germlinalnej mutacji *BRCA* na podstawie centralnego badania biomarkerów (N = 253) [22].

W podgrupach wyodrębnionych ze względu na status HRD i mutacji *BRCA* mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła [22]:

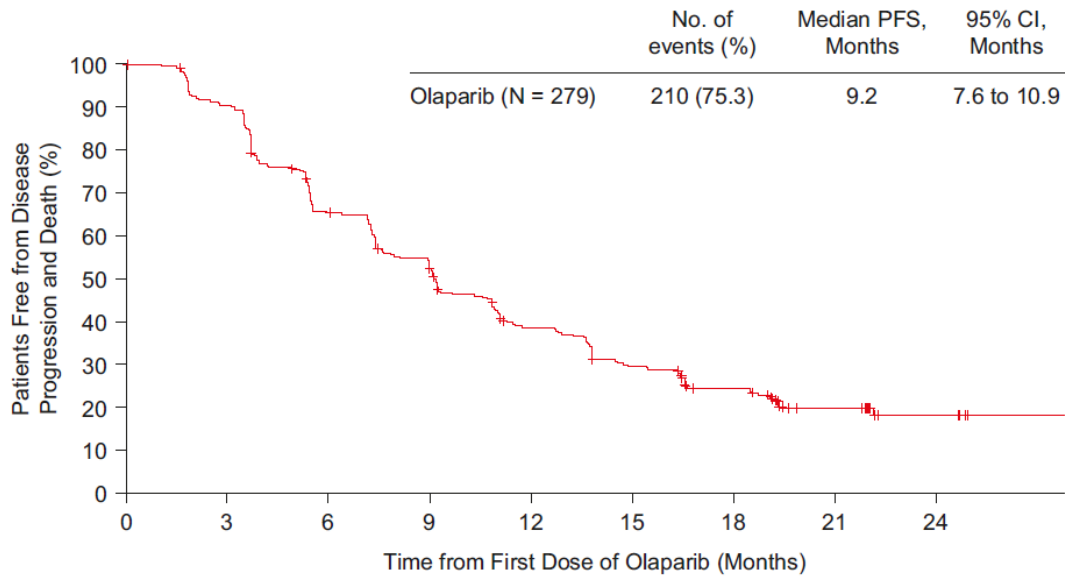
- 16,4 [95% CI: 12,8 do niemożliwy do oceny] miesięcy w podgrupie z somatycznymi mutacjami *BRCA*;
- 11,1 [95% CI: 9,2; 14,6] miesiąca w podgrupie HRD-dodatniej, w tym z somatycznymi mutacjami *BRCA*;
- 9,7 [95% CI: 8,1; 13,6] miesiąca w podgrupie HRD-dodatniej z wyłączeniem podgrupy pacjentów z mutacją somatyczną *BRCA*;
- 7,3 [95% CI: 5,5; 9,0] miesięcy w podgrupie HRD-ujemnej.

Zatem rozpatrując powyższe wyniki, najdłuższy PFS odnotowano w subpopulacji z somatycznymi mutacjami *BRCA*, a najkrótszy – w subpopulacji pacjentów bez niedoboru procesu rekombinacji homologicznej.

Z kolei mediana PFS (95% CI) w zależności od innych parametrów prognostycznych/klinicznych wynosiła:

- 9,2 [95% CI: 7,4; 11,1] i 9,0 [7,2; 10,9] miesiąca u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej odpowiednio dwa i >2 schematy chemioterapii opartej na związkach platyny;
- 13,7 (95% CI: 9,3; 16,4) miesiąca dla pacjentów z całkowitą odpowiedzią (lub z brakiem dowodów na obecność choroby [NED]) i 7,4 [5,6; 9,1] miesiąca dla pacjentów z częściową odpowiedzią na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny;
- 9,2 [95% CI: 7,8; 12,8] miesiąca i 9,0 [7,2; 10,8] miesiąca u pacjentów w wieku odpowiednio <65 i ≥65 lat [22].

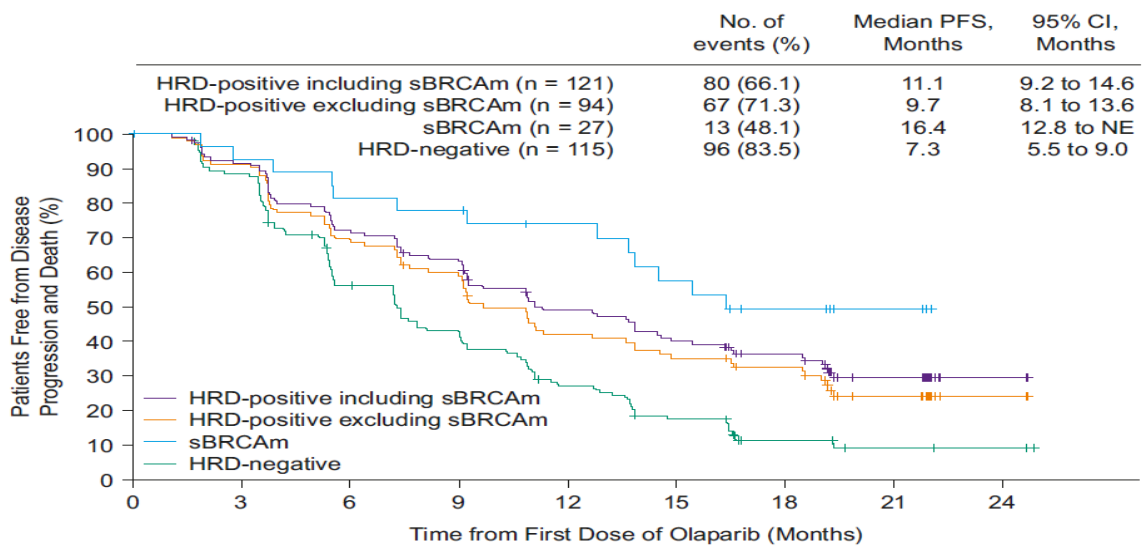
Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



No. at Risk

Olaparib	279	249	177	145	98	74	49	22	7
----------	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	---

Rysunek 8. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) dla wszystkich pacjentów, stosujących olaparyb w badaniu OPINION [22] (pacjenci bez germinalnych mutacji *BRCA*).



No. at Risk

Olaparib	121	109	85	74	55	45	35	14	2
	94	84	63	53	37	31	25	11	2
	27	25	22	21	18	14	10	3	0
	115	100	61	46	28	17	6	3	2

Rysunek 9. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) dla stosujących olaparyb w badaniu OPINION [22] w zależności od statusu somatycznych mutacji *BRCA* (*sBRCA*) jak również zaburzeń [niedoboru] procesu rekombinacji homologicznej (HDR); HRD-positive – pacjenci z niedoborem rekombinacji homologicznej, HRD-negative – pacjenci bez niedoboru rekombinacji homologicznej.

A abstrakcie [25] przeprowadzono analizę przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w zależności od czasu jaki upłynął od podania pierwszej dawki olaparybu do progresji choroby (wg kryteriów RECIST, wersja 1.1) lub zgonu:

- >18 miesięcy dla subpopulacji z długofalowym PFS (LT);
- subpopulacji z krótkotrwałym PFS tj. <4 miesięcy (ST; wybrane na podstawie czasów oceny radiologicznej radiologicznego i obserwacji).

Pacjenci, którzy przegrali badanie >18 miesięcy po pierwszej dawce, również byli kwalifikowani do grupy LT. Próbkę analizowano przy użyciu testów Myriad myChoice HRD plus i BRACAnalysis CDx. Analizy molekularne obejmowały: mutacje w obrębie guza *BRCAm* (*tBRCAm*); somatyczne mutacje *BRCA*, zdefiniowany jako obecność mutacji z tkance guza *BRCA* i brak germinalnych mutacji *BRCA*; niedobór rekombinacji homologicznej (HRD), zdefiniowano jako wynik niestabilności genomu (GIS) ≥ 42 i/lub mutacje *BRCA* w obrębie guza; mutacje genów naprawy rekombinacji homologicznej (HRR), z wyłączeniem mutacji *BRCA* (*non-BRCA HRRm*), w oparciu o wcześniej określony panel 13 genów; i status mutacji TP53 [25].

Spółród 279 pacjentów w badaniu OPINION, 67 (24%) i 65 (23%) zostało zakwalifikowanych do subpopulacji z długim PFS (LT) i krótkim PFS (ST).

W momencie rozpoznania:

- 45/67 pacjentów (67%) w grupie LT miało III stopień zaawansowania choroby wg. FIGO, a 15 (22%) miało stopień IV choroby;
- 47/65 (72%) w grupie ST miało stopień III, a 12 (18%) miało stopień IV choroby. Mediana (zakres) wcześniejszych schematów opartych na pochodnych platyny wynosiła 2 (2-5) i 2 (2-6) odpowiednio w grupach z długim (LT) i krótkim (ST) PFS [25].

Okolo 34/67 (51%) i 12/65 (18%) pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź na leczenie na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnej platyny, a 33/67 (49%) i 52/65 (80%) miało częściową odpowiedź odpowiednio w grupach z długim PFS i krótkim PFS; 48/67 (72%) i 42/65 (65%) miało okres bez stosowania pochodnych platyny wynoszący ≥ 12 miesięcy odpowiednio w grupach z długim PFS i krótkim PFS [25].

Stwierdzono, że 15 z 67 (22%) i 5/65 pacjentów (8%) miało mutacje *BRCA* w obrębie guza odpowiednio w grupach z długim PFS i krótkim PFS; 47/67 (70%) i 25/65 pacjentów (40%) miało guzy HRD-dodatnie. Piętnaście (22%) i 5 (8%) pacjentów miało mutacje HRR ale bez mutacji *BRCA* odpowiednio w grupach z długim PFS i krótkim PFS, chociaż 65% pacjentów z mutacjami HRR i bez mutacji *BRCA* miało guzy HRD-dodatnie. Dwudziestu pięciu (37%) i 32 (49%) miało mutacje zakłócające funkcje TP53 odpowiednio w grupach z długim i krótkim PFS.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Podsumowując, pacjenci z długim PFS (>18 miesięcy) w badaniu OPINION częściej mieli guzy HRD-dodatnie, z lub bez mutacji *BRCA* w obrębie guza, w porównaniu z pacjentami z krótkim PFS (<4 miesiące), co jest zgodne z wynikami wykazującymi na dłuższy PFS wśród pacjentów z guzami HRD-dodatnimi w ogólnej populacji [25].

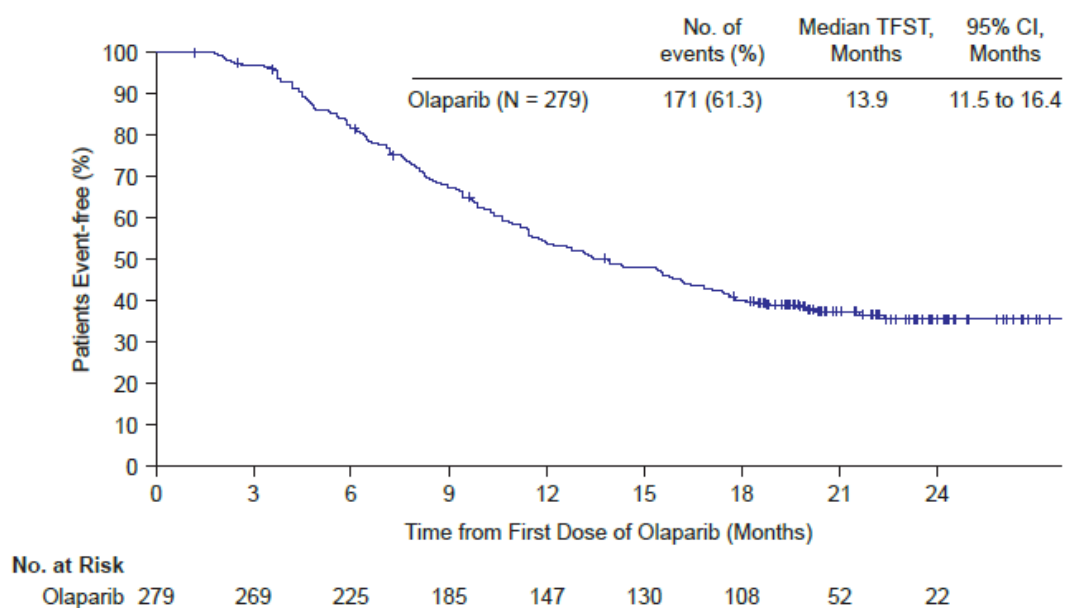
Pozostałe punkty końcowe z zakresu skuteczności

Tabela 30. Skuteczność kliniczna olaparybu raportowana w badaniu OPINION, w zależności od statusu mutacji *BRCA1/2* [22], [31], [32] (dane zbierane do 20.10.2020 roku) – pozostałe punkty końcowe.

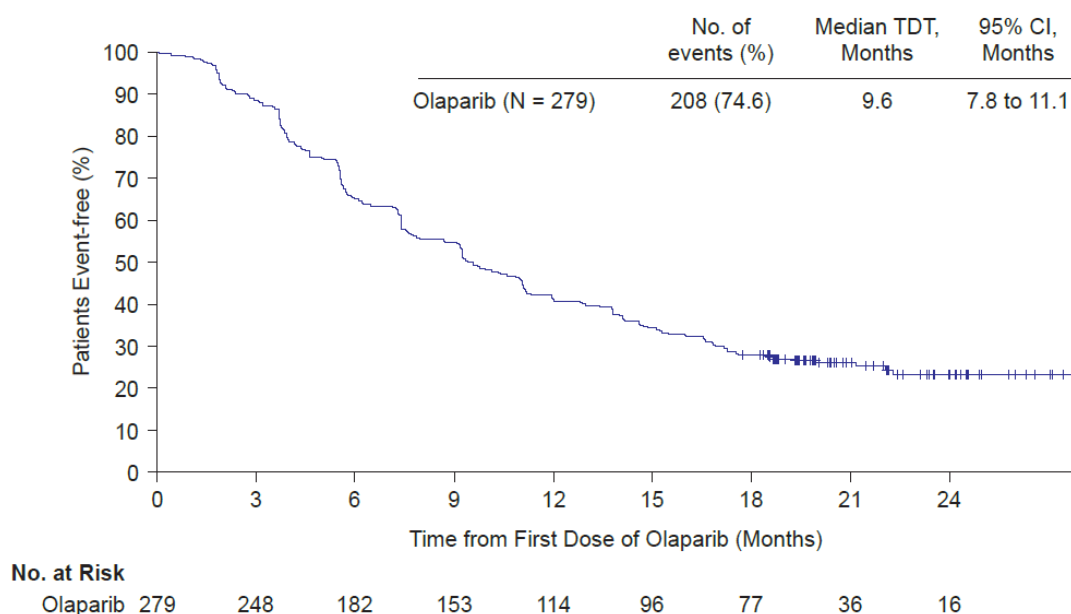
Wszyscy pacjenci	Liczba zdarzeń, n (%)	Grupa badana, Olaparyb Mediana [95% CI] (miesiące)	TFST/TDT/PFI w 12 miesiącu, % [95% CI]	PFS w 18 miesiącu, % [95% CI]
Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST); mediana [miesiące]	-	13,9 [11,5; 16,4]	Odsetek pacjentów żywych i bez kolejnej terapii: 54,1 [48,0; 59,8]	Odsetek pacjentów żywych i bez kolejnej terapii: 40,4 [34,5; 46,1]
TFST w subpopulacji w wieku <70 lat, mediana [miesiące]	-	15,6 [12,2; 18,1]	-	-
TFST w subpopulacji w wieku ≥70 lat, mediana [miesiące]	-	11,4 [9,7; 15,6]	-	-
Czas do przerwania leczenia (TDT); mediana [miesiące]	-	9,6 [7,8; 11,1]	Odsetek pacjentów żywych i pozostających na terapii: 40,9 [34,1; 46,6]	Odsetek pacjentów żywych i pozostających na terapii: 28,0 [22,8; 33,3]
Mediana czasu bez chemioterapii opartej na pochodnych platyny (PFI); mediana [miesiące]	-	17,3 [13,9; 23,3]	Odsetek pacjentów żywych i niestosujących kolejnej terapii z pochodnymi platyny: 62,5 [56,4; 68,0]	Odsetek pacjentów żywych i niestosujących kolejnej terapii z pochodnymi platyny: 49,5 [43,3; 55,4]

Mediana czasu do kolejnej terapii przeciwnowotworowej wynosiła 13,9 miesiąca [95% CI: 11,5; 16,4], czasu do przerwania leczenia 9,6 miesiąca [95% CI: 7,8; 11,1] a czasu wolnego od chemioterapii opartej na pochodnych platyny 17,3 miesiąca [95% CI: 13,9; 23,3] [22].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

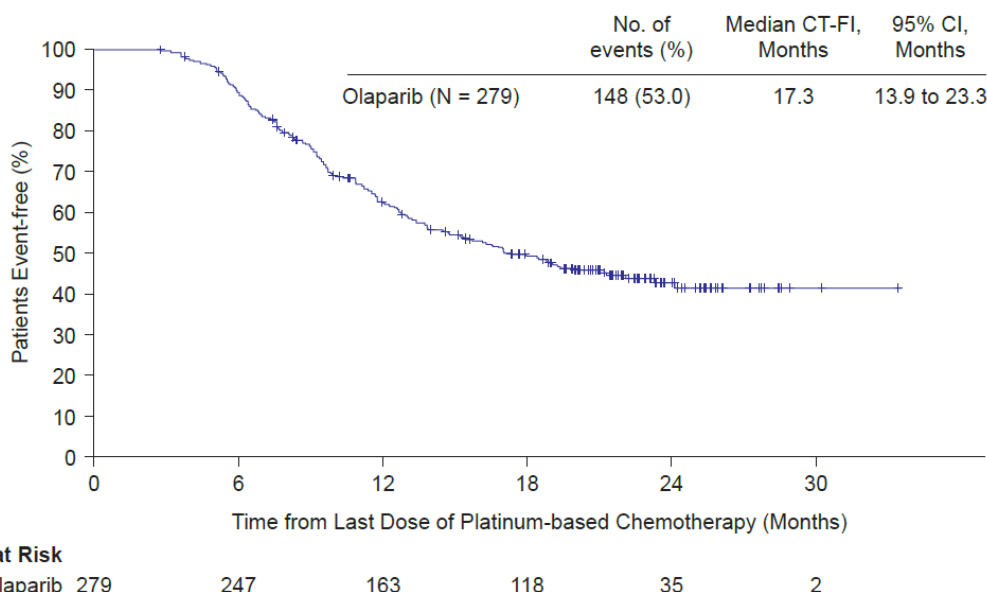


Rysunek 10. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (TFST) dla wszystkich pacjentów, stosujących olaparyb w badaniu OPINION [22] (pacjenci bez germinalnych mutacji *BRCA*).



Rysunek 11. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do przerwania terapii (TDT) dla wszystkich pacjentów, stosujących olaparyb w badaniu OPINION [22] (pacjenci bez germinalnych mutacji *BRCA*).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Rysunek 12. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do ostatniej dawki chemioterapii opartej na pochodnych platyny przed zastosowaniem olaparybu do kolejnej terapii z zastosowaniem pochodnych platyny, po progresji w czasie stosowania olaparybu (PFI – CT-PF), dla wszystkich pacjentów, stosujących olaparyb w badaniu OPINION [22] (pacjenci bez germinalnych mutacji *BRCA*).

Przeżycie całkowite

Finalna analiza przeżycia całkowitego została przeprowadzona z uwzględnieniem danych zbieranych do 17 września 2021 roku; dojrzałość danych wynosiła 52,3% (odnotowano 146 zgonów) [30].

Tabela 31. Skuteczność kliniczna olaparybu raportowana w badaniu OPINION, w zależności od statusu mutacji *BRCA1/2* [30] (dane zbierane do 17.09.2021 roku) – finalna analiza przeżycia całkowitego.

Subpopulacja	Zdarzenia, n/N (%)	Wskaźnik przeżycia całkowitego 30-miesięcznego [^] , % [95% Ci]
Subpopulacje wyodrębnione ze względu na status mutacji <i>BRCA</i> i HRD		
Wszyscy pacjenci	146/279	54,9
HRD-pozytywni, w tym z somatycznymi mutacjami <i>BRCA</i>	50/121 (41,%)	66,7 [57,5; 74,3]
HRD-pozytywni, bez somatycznych mutacji <i>BRCA</i>	41/94 (43,6%)	65,6 [55,0; 74,3]
Z somatycznymi mutacjami <i>BRCA</i>	9/27 (33,3%)	70,4 [49,4; 83,9]
HRD-negatywni	77/115 (67,0%)	38,9 [29,9; 47,8]
Subpopulacje wyodrębnione ze względu na platynowrażliwość		
Częściowa (nawrót po 6-12 miesiącach po pierwszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny)	55/88 (62,5%)	40,2 [29,9; 50,3]
Częściowa (nawrót po ≥12 miesiącach po pierwszej chemioterapii opartej na pochodnych platyny)	87/185 (47,0%)	62,6 [55,1; 69,2]

HRD – zaburzenia [niedobór] rekombinacji homologicznej, [^] oszacowanie metodą Kaplana-Meiera.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



W momencie finanej analizy, mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 32,7 [95% CI: 29,5; 35,3] miesięcy; 24- i 30-miesięczny wskaźnik przeżycia całkowitego oszacowany metodą Kaplana-Meiera wynosił odpowiednio 65,8% i 54,9%. Najwyższe wskaźniki 30-miesięcznego przeżycia całkowitego obserwowane były w przypadku subpopulacji pacjentów HRD-pozytywnych, w tym z mutacjami somatycznymi *BRCA*, natomiast najniższe w przypadku chorych HRD-negatywnych (tj. bez niedoboru rekombinacji homologicznej) [30].

Jakość życia związana ze zdrowiem

Tabela 32. Skuteczność kliniczna olaparybu raportowana w badaniu OPINION [32] – ocena jakości życia.

Wszyscy pacjenci	Grupa badana, Olaparyb, N=279
Pacjenci z jakąkolwiek poprawą w indeksie TOI w dowolnym momencie leczenia, % [95% CI]	64,3% [58,0; 70,2]
Pacjenci z 10-punktowym pogorszeniem indeksu TOI w dowolnym momencie leczenia, % [95% CI]	42,6% [36,3; 49,0]

W czasie terapii olaparybem u 64,3% pacjentów zaobserwowano jakąkolwiek poprawę indeksu TOI w dowolnym momencie leczenia, natomiast u 42,6% chorych zaraportowano 10-punktowe pogorszenie indeksu TOI w dowolnym momencie terapii.

7.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU U PACJENEK Z NAWROTOWYM, PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWEJ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDŹ NA CHEMIOTERAPIĘ OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY, BEZ MUTACJI *BRCA1/2*

Analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę olaparybu. Mediana (zakres) całkowitego czasu trwania leczenia olaparybem wynosiła 9,4 (0,0–31,9) miesięcy w momencie wstępnej analizy danych w październiku 2020 roku [22], [23].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 33. Profil bezpieczeństwa olaparybu, w populacji pacjentek bez mutacji *BRCA* – badanie OPINION [22], [32], [24], [28] – zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych (dane zbierane do października 2020 roku).

Parametr	Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia nasilenia, n (%), N=279	Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia wg CTCAE, n (%), N=279
Jakiegokolwiek TEAE	267 (95,7%)	81 (29,0%)
Nudności	135 (48,4%)	1 (0,4%)
Zmęczenie/astenia*	123 (44,1%)	9 (3,2%)
Niedokrwistość*	109 (39,1%)	38 (13,6%)
Wymioty	45 (16,1%)	3 (1,1%)
Neutropenia*	44 (15,8%)	5 (1,8%)
Zaburzenia smaku	39 (14,0%)	0 (0%)
Biegunka	40 (14,3%)	0 (0%)
Trombocytopenia*	35 (12,5%)	6 (2,2%)
Ból brzucha	36 (12,9%)	0 (0%)
Obniżenie apetytu	32 (11,5%)	0 (0%)
Kaszel	29 (10,4%)	0 (0%)
Pozostałe		
Ciężkie zdarzenia niepożądane	58 (20,8%)	
Zdarzenia niepożądane, z wyłączeniem ciężkich zdarzeń niepożądanych	268 (96,1%)	
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	21 (7,5)	
TEAE prowadzące do obniżenia dawki olaparybu	63 (22,6%)	

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) – wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych *termin obejmujący grupę zdarzeń.

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE) wszystkich stopni i TEAE stopnia ≥ 3 zgłaszano odpowiednio u 95,7% i 29,0% pacjentów stosujących olaparyb [22].

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie leczenia, niezależnie od stopnia nasilenia były nudności (48,4%) i zmęczenie/osłabienie (44,1%); najczęstszymi TEAE stopnia ≥ 3 były niedokrwistość (13,6%) i zmęczenie/osłabienie (3,2%). Ciężkie TEAE wystąpiły u 19,7% pacjentów, z których najczęściej raportowano niedokrwistość (7,9%); wszystkie inne poważne TEAE wystąpiły u $< 2\%$ pacjentów każdy [22].

Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia doprowadziły do wstrzymania podawania leku, zmniejszenia dawki i przerwania leczenia u 131 (47,0%), 63 (22,6%) i 21 (7,5%) pacjentów, odpowiednio [22], [28]. Najczęstszymi TEAE, które doprowadziły do przerwania leczenia, były niedokrwistość u pięciu pacjentów (1,8%) i zmniejszona liczba płytek krwi, depresja, zmęczenie/osłabienie i małopłytkowość, które wystąpiły u każdego z dwóch pacjentów (0,7%) [22].

W przypadku pięciu najczęstszych TEAE (nudności, zmęczenia/astenii, niedokrwistości, wymiotów i neutropenii), mediana czasu (IQR) do pierwszego wystąpienia wynosił odpowiednio 6 (2-29), 29 (6-77),

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



57 (29-86), 28 (8-81) i 56 (29-156) dni, a mediana czasu trwania pierwszego zdarzenia wynosiła odpowiednio 64, 336, 57, 2 i 21,5 dnia [24].

Zgłoszono jedno śmiertelne TEAE (zachłystowe zapalenie płuc), ale nie zostało ono uznane przez badacza za związane z zastosowanym leczeniem [22].

Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania obejmowały zdarzenia, które wystąpiły >30 dni po ostatniej dawce olaparybu. Zespół mielodysplastyczny wystąpił u 2 chorych (0,7%), u 2 nowych pierwotny nowotwór złośliwy (0,7%) (gruczolakorak odbytnicy i rak piersi), a zapalenie płuc i nacieki w płucach odpowiednio u 2 (0,7%) i u 1 chorego (0,4%) [22].

W referencji [31] przedstawiono dane z zakresu bezpieczeństwa w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na wiek, tj. <70 lat (N=192) i ≥70 lat (N=87) w momencie rekrutacji do badania. Wśród pacjentów w wieku <70 vs. ≥70 lat, 73% vs 59% miało stan sprawności 0 wg ECOG, 27% vs 41% miało stan sprawności 1 wg ECOG, 64% vs 49% otrzymało wcześniej tylko dwie linie leczenia oparte na pochodnych platyny, 36% vs 51% otrzymało 3 wcześniejsze schematy leczenia zawierające pochodne platyny, a 35% vs 28% uzyskało całkowitą odpowiedź, a 64% vs 70% miało częściową odpowiedź na ostatni schemat leczenia ze związkami platyny [31].

Tabela 34. Profil bezpieczeństwa olaparybu, w populacji pacjentek bez mutacji *BRCA* – badanie OPINION [31] – w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wiek (występujące z częstością >10% w dowolnej grupie wiekowej).

Parametr	Subpopulacja w wieku <70 lat, N=192		Subpopulacja w wieku ≥70 lat, N=87	
	Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia nasilenia	Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia	Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia nasilenia	Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia
Jakiegokolwiek TEAE	183 (95%)	53 (28%)	84 (97%)	28 (32%)
Nudności	93 (48%)	0 (0%)	42 (48%)	1 (1%)
Zmęczenie/astenia*	82 (43%)	4 (2%)	41 (47%)	5 (6%)
Niedokrwistość*	73 (38%)	26 (14%)	36 (41%)	12 (14%)
Zaburzenia smaku	32 (17%)	0 (0%)	7 (8%)	0 (0%)
Wymioty	28 (15%)	2 (1%)	17 (20%)	1 (1%)
Neutropenia*	29 (15%)	2 (1%)	15 (17%)	3 (3%)
Ból brzucha	26 (14%)	0 (0%)	10 (11%)	0 (0%)
Biegunka	25 (13%)	0 (0%)	15 (17%)	0 (0%)
Trombocytopenia*	23 (12%)	2 (1%)	10 (11%)	4 (5%)
Kaszel	22 (11%)	0 (0%)	15 (17%)	0 (0%)
Obniżenie apetytu	18 (9%)	0 (0%)	12 (14%)	0 (0%)
Ból stawów	16 (8%)	0 (0%)	7 (8%)	0 (0%)
Infekcja dróg moczowych	13 (7%)	0 (0%)	14 (16%)	0 (0%)
Ból pleców	10 (5%)	0 (0%)	10 (11%)	0 (0%)
Ciężkie TEAE	37 (19%)	-	18 (21%)	-

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Subpopulacja w wieku <70 lat, N=192		Subpopulacja w wieku ≥70 lat, N=87	
	Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia nasilenia	Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia	Zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia nasilenia	Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia
Wstrzymanie dawkowania z powodu TEAE	83 (43%)	-	48 (55%)	-
Redukcja dawki z powodu TEAE	38 (20%)	-	25 (29%)	-
Przerwanie leczenia z powodu TESE	12 (6%)	-	9 (10%)	-

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) – wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych *termin obejmujący grupę zdarzeń.

Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w ramach leczenia podtrzymującego (mediana czasu trwania leczenia 9 miesięcy) był zasadniczo podobny w obu grupach wiekowych [31].

W referencji [30] przedstawiono finalne wyniki z zakresu bezpieczeństwa zbierane do września 2021 roku; w tym czasie mediana okresu leczenia wynosiła 9,6 miesiąca.

Tabela 35. Profil bezpieczeństwa olaparybu, w populacji pacjentek bez mutacji *BRCA* – badanie OPINION [30] – zdarzenia niepożądane występujące po zastosowaniu olaparybu (dane zbierane do września 2021 roku – finalna analiza).

Parametr	Olaparyb, N=279
TEAE ≥3 stopnia nasilenia, n (%)	82 (29,4%)
Ciężkie TEAE, n (%)	58 (20,8%)
TEAE prowadzące do wstrzymania dawkowania, n (%)	139 (49,8%)
TEAE prowadzące do redukcji dawkowania, n (%)	65 (23,3%)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	23 (8,2%)

TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia.

W momencie finalnej analizy danych, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ≥3 stopnia nasilenia wystąpiły u 82 (29,4%) pacjentów, a ciężkie TEAE u 58 (20,8%). Wystąpienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) doprowadziło do wstrzymania dawkowania i zmniejszenia dawki odpowiednio u 139 (49,8%) i 65 (23,3%) pacjentów; natomiast doszło do odstawienia olaparybu u 23 (8,2%) pacjentów. Łącznie zgłoszono dwa przypadki zespołu mielodysplastycznego. Nie odnotowano nowych istotnych zdarzeń niepożądanych czy niepokojących sygnałów związanych z bezpieczeństwem terapii, od momentu przeprowadzenia wstępnej analizy danych [30].

8. POZOSTAŁE BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

8.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA POZOSTAŁYCH BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 dodatkowe badania kliniczne o niższej wiarygodności, dotyczące zastosowania olaparybu w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny, bez mutacji *BRCA*:

- badanie jednoramienne L-MOCA [34]-[37];
 - badanie jednoramienne ORZORA [38]-[40];
 - badanie kohortowe Nakanishi i wsp. 2021 [41];
 - badanie jednoramienne Takahiro i wsp. 2023 [42];
- a także porównanie pośrednie Sackeyfio i wsp. 2017 [43].

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 16.5). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

8.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z POZOSTAŁYCH BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Wszystkie 4 badania o niższej wiarygodności, tj. L-MOCA [34]-[37], ORZORA [38]-[40], Nakanishi i wsp. 2021 [41] oraz Takahiro i wsp. 2023 [42] zostały przeprowadzone w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Pod względem statusu mutacji *BRCA*:

- do jednoramiennego, otwartego badania prospektywnego III fazy o akronimie L-MOCA [34]-[37] rekrutowano pacjentów niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2*, niemniej jednak wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono w subpopulacjach, w tym w podgrupie z *BRCA* typu dzikiego (*BRCAwt*);
- do jednoramiennego, otwartego badania prospektywnego IV fazy o akronimie ORZORA [38]-[40] kwalifikowano pacjentów z germinalnymi lub somatycznymi mutacjami *BRCA*, jak również chorych z *BRCAwt* i jednocześnie występującą mutacją jednego z 13 genów związanych ze szlakiem rekombinacji homologicznej (HRR); niemniej jednak wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono w subpopulacjach, w tym podgrupie z mutacjami HRR innymi niż *BRCA*;
- do dwuramiennego, kohortowego, retrospektywnego badania biomarkerów, Nakanishi i wsp. 2021 [41], kwalifikowano pacjentów z nieznanym statusem mutacji *BRCA*;
- do jednoramiennego, retrospektywnego, jednośrodkowego badania Takahiro i wsp. 2023 [42] włączano pacjentów niezależnie od statusu mutacji *BRCA* czy HRD, przy czym przedstawiono wyniki

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



w subpopulacji bez HRD/nieznanym statusem HRD.

W 3 badaniach pacjenci stosowali w ramach leczenia podtrzymującego olaparyb, w dawce:

- 300 mg/2x dobę (w postaci tabletek powlekanych) w badaniu L-MOCA [34]-[37] (możliwa redukcja dawki w przypadku wystąpienia toksyczności);
- 400 mg/2x dobę (w postaci kapsułek) w badaniu ORZORA [38]-[40];
- 400-600 mg/dobę (podstawowa dawka to 600 mg/dobę; dawkowanie mogło być w razie potrzeby zredukowane do 500 mg/dobę lub 400 mg/dobę; najprawdopodobniej w postaci tabletek) w badaniu Nakanishi i wsp. 2021 [41];

co oznacza, że dawkowanie wnioskowanej interwencji było zgodne z ChPL Lynparza® dla postaci olaparybu w postaci tabletek [44] oraz aktualnie wycofanego z obrotu w postaci kapsułek, stanowiącej ekwiwalent tabletek [245].

W badaniu Takahiro i wsp. 2023 [42] nie odnaleziono informacji na temat dawkowania oraz postaci olaparybu, stosowanego w ramach terapii podtrzymującej.

Zestawienie kluczowych wyników 4 powyższych badań o niższej wiarygodności oraz zestawienie z badaniem OPINION, opisanym w rozdziale 7, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności klinicznej z badań nierandomizowanych dla olaparybu, stosowanego w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, bez mutacji *BRCA*.

Status mutacji <i>BRCA</i> /subpopulacja	Badanie OPINION [22]-[33] Grupa badana, Olaparyb Mediana [95% CI] (miesiące)	L-MOCA [34]-[37] Grupa badana, Olaparyb Mediana [95% CI] (miesiące)	ORZORA [38]-[40] Grupa badana, Olaparyb Mediana [95% CI] (miesiące)	Nakanishi i wsp. 2021 [41] Grupa badana, Olaparyb Mediana [95% CI] (miesiące)	Takahiro i wsp. 2023 [42] Grupa badana, olaparyb Mediana (miesiące)
PFS (przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu)					
Wszyscy pacjenci (tj. bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>)	9,2 [7,6; 10,9]	-	-	-	-
Wszyscy pacjenci (niezależnie od statusu HRD)	-	-	-	-	8,2 miesiąca
Pacjenci z somatycznymi mutacjami <i>BRCA</i>	16,4 [12,8; nie osiągnięto]	16,1 [5,9; nie oszacowano]	-	-	-
Pacjenci HRD-pozytywni, bez mutacji somatycznych <i>BRCA</i>	9,7 [8,1; 13,6]	15,8 [6,9; 22,1]	-	-	-
Pacjenci HRD-negatywni	7,3 [5,5; 9,0]	9,2 [7,5; 13,8]	-	-	-

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Status mutacji <i>BRCA</i> /subpopulacja	Badanie OPINION [22]-[33] Grupa badana, Olaparyb Mediana [95% CI] (miesiące)	L-MOCA [34]-[37] Grupa badana, Olaparyb Mediana [95% CI] (miesiące)	ORZORA [38]-[40] Grupa badana, Olaparyb Mediana [95% CI] (miesiące)	Nakanishi i wsp. 2021 [41] Grupa badana, Olaparyb Mediana [95% CI] (miesiące)	Takahiro i wsp. 2023 [42] Grupa badana, olaparyb Mediana (miesiące)
Pacjenci z mutacjami HRR, bez mutacji <i>BRCA</i>	14,8 [10,8; nie osiągnięto]	-	16,4 [10,9; 19,3] (dane zbierane do 2020 roku)	-	-
Pacjenci z <i>BRCA</i>wt	-	11,0 [8,3; 15,8]	-	-	-
Pacjenci z mutacjami HRR	-	18,3 [14,5; 24,1]	-	-	-
Pacjenci bez mutacji HRR (HRRwt)	-	13,3 [8,3; 16,5]	-	-	-
Pacjenci z nieznanym statusem HRD	-	16,4 [7,5; 20,8]	-	-	6,5 (z nieznanym statusem HRD lub bez HRD)
Pacjenci z nieznanym statusem mutacji <i>BRCA</i>	-	-	-	12,9 miesiąca	-
OS (przeżycie całkowite)					
Wszyscy pacjenci (niezależnie od statusu HRD)			-		35,2
Pacjenci z mutacjami HRR innymi niż <i>BRCA</i>	-	-	44,9 [28,9; nie oszacowano]	-	-
Pacjenci z nieznanym statusem HRD lub bez HRD	-	-	-	-	23,2

HRD – zaburzenia [niedobór] rekombinacji homologicznej, HRR – geny związane z rekombinacją homologiczną, wt – gen typu dzikiego (tzn. bez mutacji)

W zależności od badania, przeżycie wolne od progresji choroby u chorych leczonych olaparybem w ramach leczenia podtrzymującego nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika waha się od 6,5 do 18,3 miesiąca. Wyniki powyższych badań wskazują, że efekty leczenia olaparybem w populacji pacjentów bez mutacji *BRCA* są liczbowo lepsze w subpopulacjach z zaburzeniami [niedoborem] procesu rekombinacji homologicznej (HRD) czy też mutacjami w genach związanych z procesem rekombinacji homologicznej (HRR), w porównaniu z subpopulacjami bez takich zaburzeń (tj. bez HRD i bez mutacji HRR), co pozostaje spójne z wynikami badania STUDY-19.

W badaniu Nakanishi i wsp. 2021 [41], podjęto próbę określenia biomarkerów klinicznych odpowiedzi na olaparyb, w populacji pacjentów (N=20) z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, bez znanego statusu mutacji *BRCA*. Wykazano, że na niższe ryzyko nawrotu w czasie leczenia olaparybem na wpływ wskaźnik NLPN >7,51 [tj. stosunek liczby neutrofilów/do limfocytów x liczba wcześniejszych terapii opartych na pochodnych platyny]. Wykazano również istotną korelację pomiędzy stopniem

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



redukcji dawki olaparybu a nawrotem. Podobnie w badaniu Takahiro i wsp. 2023 [42] oceniono także czynniki prognostyczne u pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, otrzymujących terapię podtrzymującą olaparybem. Wykazano, że kluczowym czynnikiem prognostycznym jest status HRD, a inne czynniki takie jak skuteczność chemioterapii stosowanej przed leczeniem olaparybem i stężenie CA125, nie mają istotnego statystycznie wpływu na odpowiedź na leczenie olaparybem.

Tabela 37. Zestawienie kluczowych wyników z zakresu bezpieczeństwa z badań nierandomizowanych dla olaparybu, stosowanego w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.

Status mutacji <i>BRCA</i> /subpopulacja	Badanie OPINION [22]-[33] n (%)	L-MOCA [34]-[37] n (%)	ORZORA [38]-[40] n (%)	Nakanishi i wsp. 2021 [41] n (%)	Takahiro i wsp. 2023 [42] N (%)
Zdarzenia niepożądane					
Pacjenci bez mutacji <i>BRCA</i>	267 (95,7%)	-	-	-	-
Populacja ogólna (niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA</i>)	-	222 (99,1%)	-	-	-
Pacjenci z mutacjami HRR innymi niż <i>BRCA</i>	-	-	Nieciężkie: 29 (90,63%)	-	-
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia					
Pacjenci bez mutacji <i>BRCA</i>	82 (29,4%)	109 (48,7%)	-	-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
Pacjenci bez mutacji <i>BRCA</i>	58 (20,8%)	57 (25,4%)	-	-	-
Pacjenci z mutacjami HRR innymi niż <i>BRCA</i>	-	-	7 (21,88%)	-	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia					
Pacjenci bez mutacji <i>BRCA</i>	23 (8,2%)	22 (9,8%)	-	-	-
Bacjenci bez HRD/z nieznanym statusem HRD	-	-	-	-	1 (2,0%)
Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane (w dowolnej kolejności)					
Pacjenci bez mutacji <i>BRCA</i>	Nudności, zmęczenie/osłabienie, niedokrwistość, wymioty, neutropenia	Niedokrwistość, nudności, leukopenia, wymioty, obniżenie apetytu, neutropenia	Neutropenia, ból brzucha, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, niestrawność, zmęczenie, obniżenie apetytu	-	-

Zdarzenia niepożądane ogółem, raportowano u >90% pacjentów stosujących olaparyb w rozpatrywanych badaniach, z kolei częstość zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia wahała się od 29,4% w badaniu OPINION [22]-[33] do 48,7% w badaniu L-MOCA [34]-[37]. Odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożadanymi był porównywalny w badaniach OPINION, L-MOCA i ORZORA, i

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



wynosił od 21-25%. Częstość przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych była relatywnie niska, i wynosiła od 2,0% w badaniu Takahiro i wsp. 2023 [42] do 9,8% w badaniu L-MOCA.

Niezależnie od badania i uwzględnionej populacji pacjentów, do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania olaparybu należą: nudności, niedokrwistość, neutropenia, wymioty, zmęczenie, co było spójne z wynikami badania STUDY-19.

W badaniu Nakanishi i wsp. 2021 [41] nie oceniano bezpieczeństwa stosowania olaparybu.

A abstrakcie **Sackeyfio i wsp. 2017** [43] przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Bayesowską, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niraparybu w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, bez germinalnych mutacji *BRCA* (z badania NOVA) względem olaparybu w subpopulacji z *BRCAwt* (z badania STUDY-19). Wyniki porównania pośredniego wskazują na:

- brak istotnych różnic pomiędzy olaparybem a niraparybem w zakresie:
 - przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, bez mutacji *BRCA*;
 - czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w subpopulacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, bez mutacji *BRCA*;
 - prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania leczenia, przerwania leczenia czy redukcji dawkowania;
- istotnie statystycznie niższe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia w wyniku stosowania olaparybu, w porównaniu z niraparybem.

Wyniki zidentyfikowanego porównania pośredniego są zatem spójne z porównaniem pośrednim przeprowadzonym w rozdziale 6 niniejszej analizy klinicznej.

Podsumowując, wyniki z zakresu skuteczności z badań o niższej wiarygodności dla olaparybu są zasadniczo spójne, lub lepsze w porównaniu z wynikami badania STUDY-19, i wskazują, że pacjenci bez mutacji *BRCA* mogą odnosić korzyści ze stosowania olaparybu. Efekty stosowania wnioskowanej interwencji są szczególnie widoczne u osób z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej czy mutacjami w genach związanych z rekombinacją homologiczną. Profil bezpieczeństwa olaparybu jest ogólnie zbieżny z rezultatami badania STUDY-19.

9. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU

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

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA) [44], [45];
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [46],
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [47],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB) [48]-[50].

Poza ww. publikacjami, na stronach internetowych agencji EMA i FDA, a także *Health Canada* i *Lareb* nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania olaparybu. 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 nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, ale także w populacji pacjentów z różnymi typami nowotworów litych (m.in. rakiem piersi, nowo rozpoznany rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej, guczolakorakiem trzustki).

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono także wyniki z badań pierwotnych, niespełniających kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy w zakresie populacji, ale zawierających ocenę profilu bezpieczeństwa olaparybu oraz elementy porównania bezpieczeństwa olaparybu względem komparatorów: Arend i wsp. 2022 [51], Eakin i wsp. 2020 [52], Zhang i wsp. 2022 [53], Ni i wsp. 2021 [54] oraz badania SOLO2 [55], Wang i wsp. 2022 [56] i Ghosh i wsp. 2022 [57]-[58].

Szczegółowe omówienie wyników z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa olaparybu, w oparciu o dane wyekstrahowane z wyżej wymienionych źródeł, znajduje się w Aneksie, rozdziale 16.7.

9.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU

Olaparyb jest preparatem ogólnie dobrze tolerowanym. Zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie leczenia są najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilone (stopień 1. lub 2. według CTCAE), a w większości przypadków samoograniczające się oraz niewymagające trwałego przerwania leczenia. Profil bezpieczeństwa olaparybu, także w przypadku jego długotrwałego stosowania, jest dobrze

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



poznany, ponieważ preparat ten jest zarejestrowany i stosowany w praktyce klinicznej w wielu wskazaniach, obejmujących nowotwory lite z mutacjami w *BRCA1/2*.

Zbiornicze dane przedstawione przez *European Medicines Agency* (EMA) w ChPL dla produktu leczniczego Lynparza® [44] pochodzą od 4 499 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/astenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie, ból głowy, neutropenia, zaburzenia smaku, kaszel, leukopenia, zawroty głowy, duszność i niestrawność [44], [45], [46]. Działania niepożądane stopnia ≥ 3 , występujące u $>2\%$ pacjentów obejmowały niedokrwistość (14%), neutropenię (5%), uczucie zmęczenia/astenię (4%), leukopenię (2%) i małopłytkowość (2%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i/lub zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (16%), nudności (7%), uczucie zmęczenia/astenia (6%), neutropenia (6%) i wymioty (6) [44]. Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,7%), nudności (0,9%), uczucie zmęczenia/astenia (0,8%), małopłytkowość (0,7%), neutropenia (0,6%) i wymioty (0,5%) [44].

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 [46]. 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 [44].

Odpowiednie ostrzeżenia dotyczące ryzyka rozwoju wtórnych nowotworów zostały zamieszczone w dokumencie ChPL Lynparza® opracowanej przez agencję EMA [44], jak i w ulotce informacyjnej zatwierdzonej przez amerykańską FDA [46].

Działania/zdarzenia niepożądane odnaleziono także w *bazie Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*. Do dnia 22 czerwca 2023 roku zgłoszono bezpośrednio 23 raporty o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania olaparybu, w tym 10 dotyczące poważanych działań/zdarzeń niepożądanych [47]. Raporty dotyczyły 19 kobiet (83%) i 4 mężczyzn (17%), najczęściej były zgłaszane

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



w grupie wiekowej obejmującej 51 - 60 lat (47,8%) i 61 - 70 lat (17,4%). 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 (13), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej (7), nowotwory (6), zaburzenia układu nerwowego (7) i zaburzenia krwi i układu limfatycznego (6) [47].

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB) wydał komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia. W komunikatach, które pojawiły się 30 czerwca 2020 [47] i 01 maja 2021 roku [50] podano informację, że produkt leczniczy Lynparza® (olaparyb) w postaci tabletek został dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską 22 lutego 2018 roku i w związku z tym, kapsułki twarde i tabletki powlekane nie powinny być używane zamiennie w oparciu o przeliczenie dawki, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępność każdej z postaci farmaceutycznej. Istnieje ryzyko przedawkowania i wystąpienia większej liczby zdarzeń niepożądanych w sytuacji, kiedy dawkowanie kapsułek twardych stosuje się w odniesieniu do tabletek powlekanych lub ryzyko braku skuteczności, kiedy dawkowanie tabletek powlekanych stosuje się w odniesieniu do kapsułek. Aby uniknąć błędów, lekarze powinni określić postać farmaceutyczną i dawkę na każdej receptce. Drugi komunikat opublikowany 3 listopada 2021 roku informował, że planowane jest zaprzestanie wprowadzania do obrotu leku Lynparza® (olaparyb) w postaci kapsułek twardych (50 mg, 448 kapsułek twardych, kod GTIN 05902135480052), stosowanego w Polsce w leczeniu raka jajnika z mutacją w genach *BRCA1/2* w ramach programu lekowego B.50. „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” (dalej: „Program lekowy”). W związku z tym, opakowania leku Lynparza® w postaci kapsułek będą dostępne do wyczerpania zapasów, co szacunkowo planowane było do końca pierwszego kwartału 2022 roku. Jednocześnie postać leku w formie tabletki powlekanej, która jest wygodniejsza w stosowaniu dla pacjentek, będzie cały czas dostępna. W leczeniu nawrotowego raka jajnika z mutacją w genach *BRCA1/2* jest możliwość stosowania obu postaci farmakologicznej leku, ale pomimo zawartości tej samej substancji farmakologicznie czynnej (olaparyb), nie można uznać tych dwóch postaci za biorównoważne. W momencie opracowywania Analizy klinicznej (czerwiec 2023) olaparyb w postaci kapsułek twardych został wycofany z obrotu, na rzecz tabletek powlekanych.

Zidentyfikowano również 4 badania obserwacyjne, które nie spełniały głównych kryteriów włączenia do analizy, ale uwzględniały porównanie profilu bezpieczeństwa olaparybu z niraparybem w populacji częściowo zbliżonej do wnioskowanej. Poniżej przedstawiono dane dotyczące punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa terapii, w przypadku których wykazano istotne różnice lub wyraźny trend na korzyść olaparybu lub niraparybu:

- w badaniu Arend i wsp. 2022 [51] wykazano, że profil bezpieczeństwa olaparybu był istotnie korzystniejszy od niraparybu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych

szczególnego zainteresowania (definiowanych zbiorczo jako: ostra białaczka szpikowa/zespoły mielodysplastyczne, niedokrwistość, leukopenia/neutropenia, trombocytopenia, ostre uszkodzenie nerek, bóle stawów, zaparcia, biegunka, nudności/wymioty, zapalenie skóry/wysypka/wrażliwość na światło, zmęczenie, nadciśnienie, infekcja, bezsenność, zapalenie płuc i nieprawidłowy poziom transaminazy), jak również konieczności redukcji dawkowania;

- w badaniu Eakim i wsp. 2020 [52] profil bezpieczeństwa olaparybu okazał się być liczbowo lepszy w porównaniu do niraparybu pod względem częstości zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, wymiotów, anemii, nudności czy redukcji dawkowania, natomiast istotnie gorszy pod względem ryzyka trwałego przerwania leczenia i liczbowo gorszy pod względem zmęczenia;
- w badaniu Zhang i wsp. 2022 [53] wykazano, że stosowanie olaparybu w porównaniu z niraparybem wiąże się z:
 - istotnie statystycznie niższym ryzykiem leukopenii i trombocytopenii o dowolnym stopniu nasilenia;
 - trendem wskazującym na liczbowo lepszy profil bezpieczeństwa olaparybu w porównaniu z niraparybem (pomimo stosowania niraparybu w niższej dawce początkowej niż rekomendowana), przy czym istotność statystyczną na korzyść olaparybu uzyskano jedynie w przypadku leukopenii i trombocytopenii o dowolnym stopniu nasilenia;
- w badaniu Ni i wsp. 2021 [54] widoczny był trend wskazujący na liczbowo lepszy profil bezpieczeństwa olaparybu w porównaniu z niraparybem w zakresie częstości trombocytopenii, natomiast w przypadku niedokrwistości obserwowany był trend na korzyść niraparybu.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono także wyniki badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania III fazy o akronimie SOLO-2 [55], dotyczącego zastosowania olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny, z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*. Włączono również wyniki z dwóch badań jednoramiennych: Wang i wsp. 2022 [56], którego celem była ocena profilu bezpieczeństwa i stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich u pacjentów z rakiem jajnika (w tym nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej) oraz badanie Ghosh i wsp. 2022 [57]-[58], podczas którego oceniono profil bezpieczeństwa olaparybu u pacjentek cierpiących na nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, wykazujących całkowitą lub częściową odpowiedź na poprzedni schemat chemioterapii oparty na związkach platyny.

Pomimo uwzględnienia nieodpowiedniej populacji pacjentek pod względem statusu mutacji *BRCA*, badanie te omówiono, ponieważ badanie SOLO-2 zawiera bezpośrednie porównania olaparybu w postaci tabletek (grupa badana) względem placebo (grupa kontrolna) a badaniach Wang i wsp. 2022 [56] i Ghosh i wsp. 2022 [57]-[58] oceniających profil bezpieczeństwa olaparybu w populacji pacjentów

cierpiących na raka jajnika, większość chorych miała nieznaną status mutacji *BRCA*/brak mutacji *BRCA*.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 1. – 2. stopnia w obu grupach terapeutycznych badania SOLO-2 należały: nudności, zmęczenie lub astenia, wymioty, ból brzucha oraz biegunka [55], co było ogólnie zgodne z tendencjami obserwowanymi w badaniu STUDY-19.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu względem placebo w populacji pacjentek z mutacjami *BRCA1/2* wykazało (poniżej przedstawiono jedynie punktu końcowe, w których wykazano istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi schematami leczenia):

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższe ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu 1-2 stopnia,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe ryzyko wystąpienia:
 - nudności, zmęczenia/ astenii, wymiotów, biegunki, zaburzeń smaku, bólu głowy, zmniejszenia apetytu, kaszlu, zawrotów głowy, duszności, anemii, neutropenii, trombocytopenii, wzrostu stężenia kreatyniny lub leukopenii o nasileniu 1-2 stopnia;
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych;
 - zdarzeń niepożądanych będących przyczyną wycofania z dalszego udziału w badaniu;
 - zdarzeń niepożądanych, które wymagały redukcji dawki leku lub chwilowego przerwania dawkowania.

Wyniki badania Wang i wsp. 2022 [56] wskazują, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi (o częstości występowania $\geq 10\%$) były: zmęczenie, niedokrwistość, leukopenia, nudności, małopłytkowość, jadłowstręt i niestrawność. U większości pacjentów wystąpiły działania niepożądane o 1. – 2. stopniu nasilenia a działania niepożądane o 3. – 4. stopniu nasilenia, w tym ciężkie zmęczenie, niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość i zapalenie śluzowej jamy ustnej wystąpiły u 16,87% pacjentów. Na ogół te działania niepożądane były możliwe do opanowania. W badaniu Ghosh i wsp. 2022 [57]-[58] zdarzenia niepożądane wystąpiły u 91,2% pacjentek, z czego zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia i związane z leczeniem zgłoszono u 56,6% pacjentek, ciężkie zdarzenia niepożądane u 11,8% pacjentek a zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia zaistniały w trakcie leczenia u 37,5% pacjentek.

Uwzględniając przedstawione powyżej dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa stosowania olaparybu, można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa leku, którego stosowanie wiąże się z wystąpieniem najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilonych, przewidywalnych zdarzeń niepożądanych, zazwyczaj możliwych do opanowania za pomocą modyfikacji dawkowania. Znamienne korzyści kliniczne wynikające z zastosowanego leczenia, w postaci przede wszystkim wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji, przekładają się na opóźnienie konieczności rozpoczęcia kolejnego

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRC*A. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



cyklu chemioterapii. Wyniki większości badań obserwacyjnych przeprowadzonych w populacji pacjentów jedynie częściowo zgodnej z wnioskowaną wskazują, że profil bezpieczeństwa olaparybu wydaje się być korzystniejszy w przypadku części punktów końcowych (w tym zdarzeń niepożądanych 3. – 4. stopnia nasilenia, zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania) w porównaniu z niraparybem.

10. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono 12 przeglądów systematycznych, w których uwzględniono wyniki dotyczące stosowania olaparybu, w terapii podtrzymującej pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny:

- 8 przeglądów systematycznych z meta-analizą: Wang i wsp. 2021 [98], Stemmer i wsp. 2020 [99], Xu i wsp. 2020 [100], Luo i wsp. 2022 [101], Wang i wsp. 2022 [102], Yang i wsp. 2020 [103], Gao i wsp. 2021 [104], Chen i wsp. 2022 [105];
- 4 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Lau i wsp. 2022 [106], Heo i wsp. 2018 [107], Mittica i wsp. 2018 [108], Wang i wsp. 2020 [109].

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 16.12. Szczegółowe dane dotyczące metodyki oraz wyniki z odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 16.8 natomiast poniżej zamieszczono ich podsumowanie.

10.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wskazują że inhibitory PARP (PARPi), w tym olaparyb, stanowią skuteczną opcję leczenia podtrzymującego raka jajnika, w tym nawrotowego, platynowrażliwego [98]-[109].

We wszystkich zidentyfikowanych opracowaniach uwzględniono wyniki badania STUDY-19, stanowiącego podstawę niniejszej analizy klinicznej [98]-[109], w którym porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii podtrzymującej olaparybem względem placebo, w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, niezależnie od obecności lub nie mutacji *BRCA*.

Olaparyb jest pierwszym inhibitorem PARP wprowadzonym do praktyki klinicznej i zarejestrowanym w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika na podstawie kilku obiecujących badań klinicznych. Po początkowej rejestracji w 2014 roku (FDA) ograniczonej jedynie do populacji pacjentek z mutacjami *BRCA1/2*, w 2017 roku FDA, a następnie EMA rozszerzyły wskazanie na chorych niezależnie od statusu mutacji *BRCA* [106].

W szeregu przeglądów systematycznych z meta-analizami (zwykłymi lub sieciowymi) przedstawiono wyniki porównania olaparybu względem placebo a także olaparybu w porównaniu pośrednim z aktywnym komparatorem (meta-analizy sieciowe) – niraparybem, w populacji pacjentek z rakiem jajnika [98]-[105].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kluczowe wyniki ww. opracowań zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Podsumowanie kluczowych wyników z zakresu skuteczności z przeglądów systematycznych z meta-analizami, uwzględniającymi wyniki porównania olaparybu z placebo lub z niraparybem, w populacji pacjentów z rakiem jajnika.

Referencja	Populacja pacjentów z rakiem jajnika uwzględnionych w referencji	Status mutacji <i>BRCA</i> *	Porównanie	PFS [95% CI] lub [95% CrI]	OS [95% CI] lub [95% CrI]
Wang i wsp. 2021 [98]	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Populacja ogólna	Olaparyb vs niraparyb	0,90 [0,68; 1,21]	-
			Olaparyb vs placebo	0,32 [0,26; 0,40]	-
Stemmer i wsp. 2020 [99]	Nowo rozpoznany lub platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Populacja ogólna	Olaparyb vs placebo	0,72 [0,57; 0,91]	0,48 [0,37; 0,63]
		<i>BRCAwt</i>	Olaparyb vs placebo	0,58 [0,37; 0,92]	-
Xu i wsp. 2020 [100]	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Populacja ogólna	Olaparyb vs placebo	0,35 [0,25; 0,49]	-
			Niraparyb vs olaparyb	1,1 [0,72; 1,6]	-
Luo i wsp. 2022 [101]	Nowo rozpoznany lub platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Populacja ogólna	Olaparyb vs placebo	0,32 [0,19; 0,52]	0,77 [0,59; 1,04]
		Populacja ogólna	Olaparyb vs niraparyb	0,64 [0,30; 1,42]	1,11 [0,59; 2,11]
		<i>BRCAwt</i>	Olaparyb vs placebo	0,54 [0,22; 1,35]	
		<i>BRCAwt</i>	Olaparyb vs niraparyb	0,97 [0,33; 2,93]	
Wang i wsp. 2022 [102]	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Populacja ogólna	Olaparyb vs placebo	0,31 [0,26; 0,37]	0,73 [CI: 0,60; 0,90]
Yang i wsp. 2020 [103]	Rak jajnika	W opracowaniu przedstawiono indywidualne wyniki dla badania STUDY-19, natomiast meta-analizę przeprowadzono dla kilku inhibitorów PARP łącznie			
Gao i wsp. 2021 [104]	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika – meta-analiza oparta na modelowaniu	Stwierdzono, że przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w przypadku pacjentów z <i>BRCAwt</i> było podobne do PFS dla pacjentów HRD-dodatnich i nie było istotnej różnicy w PFS między olaparybem, niraparybem i rukaparybem w populacji pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika.			
Chen i wsp. 2022 [105]	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Populacja ogólna	Olaparyb vs brak olaparybu (placebo lub sama chemioterapia)	-	1,24 [1,06; 1,45]

BRCAwt – *BRCA* typu dzikiego (brak mutacji *BRCA*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (lub zgonu); OS – przeżycie całkowite. *populacja ogólna uwzględnia pacjentów niezależnie od braku lub obecności mutacji *BRCA*; w tabeli uwzględniono jedynie zestawienie wyników w populacji ogólnej lub subpopulacji z *BRCAwt*.

Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami są spójne, i wskazują że stosowanie olaparybu w porównaniu z niraparybem, w populacji pacjentek z rakiem jajnika wiąże się z:

- brakiem istotnych różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ogólnej [98], [100], [101];
- brakiem istotnych różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji z *BRCAwt* [101];
- brakiem istotnych różnic w zakresie przeżycia całkowitego w populacji ogólnej [101],

niezależnie od uwzględnienia lub nie w opracowaniach pacjentek z rakiem nowo rozpoznany i nawrotowym, czy tylko z rakiem nawrotowym.

Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami wskazują że stosowanie olaparybu w porównaniu z placebo, w populacji pacjentek z rakiem jajnika wiąże się z:

- istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ogólnej pacjentek z rakiem platynowrażliwym, nawrotowym [98], [100], [102];
- istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ogólnej pacjentek z rakiem platynowrażliwym, nawrotowym/nowo rozpoznany [99], [101];
- nieistotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentek z rakiem platynowrażliwym, nawrotowym/nowo rozpoznany z *BRCAwt* [101];
- istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego w populacji ogólnej pacjentek z rakiem platynowrażliwym, nawrotowym/nowo rozpoznany w opracowaniu [99] oraz brakiem różnic w opracowaniu [101];
- istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego w populacji ogólnej pacjentek z rakiem platynowrażliwym, nawrotowym [102].

Tabela 39. Podsumowanie kluczowych wyników z zakresu bezpieczeństwa z przeglądów systematycznych z meta-analizami, uwzględniającymi wyniki porównania olaparybu z placebo lub z niraparybem, w populacji pacjentów z rakiem jajnika – populacja ogólna*.

Referencja	Populacja pacjentów z rakiem jajnika uwzględnionych w referencji	Porównanie	Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia	Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	Inne zdarzenia niepożądane
Wang i wsp. 2021 [98]	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Olaparyb vs niraparyb	RR=0,73 [95% CI: 0,47; 1,13]	-	-
		Olaparyb vs placebo	RR=2,32 [95% CI: 1,38; 3,58]	-	Istotnie większe ryzyko dla olaparybu w przypadku anemii o 3-4 stopniu nasilenia
Stemmer i wsp. 2020 [99]	Nowo rozpoznany lub platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Olaparyb vs placebo	-	-	Istotnie większe ryzyko dla olaparybu w przypadku: - anemii o 3-4 stopniu nasilenia, - anemii, obniżenia apetytu, zawrotów głowy, zaburzeń smaku, niestrawności, duszności, zmęczenia, bólu głowy, nudności, neutropenii, wymiotów, o dowolnym stopniu nasilenia
Xu i wsp. 2020 [100]	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Olaparyb vs placebo	RR= 5,3 [95% CrI: 2,1; 19,0]	-	Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych: RR=2,0 [95% CrI: 1,5; 2,6]
		Niraparyb vs olaparyb	RR=1,6 [95 CrI: 1,6; 2,4]	-	Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych: RR=1,4 [95% CrI: 0,30; 6,3]
Luo i wsp. 2022 [101]	Nowo rozpoznany lub platynowrażliwy,	Olaparyb vs placebo	RR=2,65 [95% CI: 1,65; 4,37]		

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Populacja pacjentów z rakiem jajnika uwzględnionych w referencji	Porównanie	Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia	Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	Inne zdarzenia niepożądane
	nawrotowy rak jajnika	Olaparyb vs niraparyb	RR=0,27 [95% CI: 0,13; 0,55]		
Wang i wsp. 2022 [102]	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Olaparyb vs placebo	-	-	Istotnie większe ryzyko dla olaparybu w przypadku: Nudności, wymiotów, anemii, biegunki, zaparcia, zaburzeń smaku, obniżenia apetytu, neutropenii, zawrotów głowy, niestrawności
Chen i wsp. 2022 [105]	Platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika	Olaparyb vs brak olaparybu (placebo lub sama chemioterapia)	RR=2,13 [1,61; 2,81]	RR=1,54 [1,38; 1,71]	Istotnie większe ryzyko dla olaparybu w przypadku: - nudności, zmęczenia, wymiotów, biegunki, bólu głowy o dowolnym nasileniu; - nudności, zmęczenia, biegunki o ≥ 3 stopniu nasilenia

*populacja ogólna uwzględnia pacjentów niezależnie od braku lub obecności mutacji *BRCA*; w tabeli uwzględniono jedynie zastawienie wyników w populacji ogólnej lub subpopulacji z *BRCAwt*.

Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami wskazują, że stosowanie olaparybu w porównaniu z niraparybem, w populacji ogólnej pacjentek z rakiem jajnika wiąże się z **istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia** [98], [100], [101] niezależnie od uwzględnienia lub nie w opracowaniach pacjentek z rakiem nowo rozpoznany i nawrotowym, czy tylko z rakiem nawrotowym.

Stosowanie olaparybu w porównaniu z placebo wiąże się natomiast ze **zwiększonym ryzykiem występowania** anemii o 3-4 stopniu nasilenia [98], [99], anemii, obniżenia apetytu, zawrotów głowy, zaburzeń smaku, niestrawności, duszności, zmęczenia, bólu głowy, nudności, neutropenii, wymiotów, o dowolnym stopniu nasilenia [99], [102], [105], przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych [100].

W przypadku przeglądów bez meta-analiz [106]-[109], przytaczano wyniki badania STUDY-19 opisane szczegółowo w niniejszej analizie w rozdziale 5, a także wyniki z tego badania w populacji ogólnej pacjentów, bez względu na status mutacji *BRCA* [106]-[109]. Terapia podtrzymująca olaparybem, w porównaniu z placebo wiązała się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w populacji ogólnej pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, ale także w subpopulacji z *BRCA* typu dzikiego (*BRCAwt*). Istotnemu wydłużeniu uległ również czas przeżycia do pierwszej i drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, a efekt ten był widoczny zarówno w populacji ogólnej jak i w subpopulacji z

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



*BRCA*wt [106]-[109]. Nie zaobserwowano istotnego wpływu olaparybu na czas przeżycia całkowitego w subpopulacji z *BRCA*wt oraz w populacji, przy czym uzyskany wynik mógł być zaburzony z uwagi na stosowanie przez część chorych z grupy leczonej placebo, inhibitora PARP po progresji choroby [106]-[109].

Terapia podtrzymująca olaparybem przez 6 miesięcy nie wpłynęła niekorzystnie na jakość życia związaną ze zdrowiem (HR-QOL) w porównaniu z placebo. Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza FACT-O, Ovarian Symptom Index (FOSI) FACT/National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i TOI, z podobnymi wynikami zgłaszanymi w grupach olaparybu i placebo. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w ocenie HR-QOL między grupami otrzymującymi olaparyb i placebo w całej populacji, subpopulacji z mutacją *BRCA* i subpopulacji z *BRCA* typu dzikiego [106].

Olaparyb wykazywał dobry profil tolerancji z częstością przerywania leczenia wynoszącą 36% w porównaniu z 16% w grupie placebo; zgłaszanymi zdarzeniami/działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub wyższego były zmęczenie, nudności i niedokrwistość. U pacjentów leczonych przez dwa lata lub dłużej 75% zgłaszało nudności o niskim stopniu nasilenia, 56% odczuwało zmęczenie, 38% wymioty, a 25% niedokrwistość [108].

W kilku opracowaniach omówiono również relacje pomiędzy dwoma postaciami farmaceutycznymi olaparybu: kapsułkami twardymi, które zostały wprowadzone do obrotu jako pierwsze, oraz tabletkami powlekanymi, które zostały opracowane w późniejszym czasie, a aktualnie są jedyną dostępną formą olaparybu. W porównaniu z wcześniejszą postacią farmaceutyczną tj. kapsułkami, olaparyb w postaci tabletek ma lepszą biodostępność, zmniejszając w ten sposób obciążenie pigułkami i oferując wygodniejszy schemat dawkowania (mniejsza liczba stosowanych w ciągu doby pigułek). Olaparyb w postaci tabletek ma możliwy do opanowania profil tolerancji, a większość zdarzeń niepożądanych cechuje się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. Ze względu na różną farmakokinetykę i biodostępność nie jest możliwa zmiana jednej postaci na drugą w przeliczeniu miligram na miligram. Zatwierdzona dawka produktu Lynparza do przyjmowania doustnego wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, z posiłkiem lub bez, co daje całkowitą dawkę dobową 600 mg. Z kolei zalecana dawka olaparybu w postaci kapsułek wynosiła 400 mg (osiem kapsułek 50 mg) dwa razy na dobę. Leczenie olaparybem należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Biorąc pod uwagę skuteczność tego leku i możliwy do opanowania profil tolerancji, tabletki olaparybu stanowią użyteczną opcję leczenia podtrzymującego w przypadku nawracającego platynowrażliwego raka jajnika, niezależnie od statusu mutacji *BRCA*, przy czym tabletki zapewnia wygodniejszą formę dawkowania [106], [108].

Podsumowując, wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych są spójne z

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



wynikami analizy klinicznej, i wskazują na skuteczność olaparybu w terapii pacjentów niewyselekcjonowanych pod względem mutacji *BRCA*, jak również subpopulacji bez mutacji *BRCA*. Skuteczność olaparybu jest porównywalna z innym inhibitorem PARP, niraparybem, przy jednocześnie niższym ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia.

11. DYSKUSJA

Rak jajnika jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonka pokrywającego jajnik lub z jego pochodnych albo z ognisk endometriozy w jajniku, których nieumiarkowane i nieprawidłowe namnażanie się prowadzi do powstania guza nowotworowego oraz jego przerzutów do innych tkanek [261], [262], [263]. Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym [263]. Z kolei pierwotny rak jajowodu jest rzadko występującym nowotworem, którego etiologia nie jest do końca znana [264], podobnie jak pierwotny rak otrzewnej, który histopatologicznie jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika [265].

Epidemiologia raka jajnika w Polsce, rokowanie i niezaspokojone potrzeby chorych

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [270], w 2020 roku w Polsce, nowotwór złośliwy jajnika (C.56) stanowił 4,1% wszystkich zachorowań na nowotwory u kobiet. Pod względem śmiertelności nowotwór ten zajmował 4. pozycję i odpowiadał za 5,9% wszystkich zgonów z powodu nowotworów w populacji kobiet. Łączna liczba zachorowań na raka jajnika wśród populacji kobiet w 2020 roku wynosiła 3 012, natomiast liczba zgonów z tego powodu - 2 688. **Prognoza wykonana na podstawie danych KRN wskazuje, że liczba nowych zachorowań na raka jajnika będzie się zwiększać do 2025 roku z nieznacznym zmniejszeniem współczynnika zachorowalności [263].**

Szacuje się, że 70% pacjentek z rakiem jajnika doświadcza nawrotu choroby, a nawrotowy rak jajnika jest generalnie uważany za niemożliwy do wyleczenia; czas do wystąpienia kolejnego nawrotu choroby skraca się wraz z każdą kolejną linią terapii [243], [271], [272]. **Celem leczenia nawrotowego, zaawansowanego raka jajnika jest utrzymanie i przedłużenie odpowiedzi indukowanej chemioterapią, opóźnienie postępu choroby, utrzymanie dobrej jakości życia i opóźnienie potrzeby rozpoczęcia kolejnej terapii cytotoksycznej [273].** Chemioterapia drugiej i kolejnych linii, stosowana w przypadku wystąpienia nawrotów choroby uzależniona jest od wrażliwości nowotworu na stosowane w ramach pierwszej linii leczenia pochodne platyny; w przypadku pacjentek z nowotworem platynowrażliwym (nawrót po >6 miesiącach od zakończenia chemioterapii opartej na platynie) zalecane jest ponowne zastosowanie chemioterapii opartej na pochodnych platyny, natomiast u chorych z nowotworem platynoopornym – terapii zawierających leki o innym mechanizmie działania [273].

Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym. Do czynników dodatkowo pogarszających rokowanie należy między innymi wyższy stopień zaawansowania nowotworu w momencie diagnozy (5-letnie OS dla III stopnia zaawansowania ok. 40%; dla IV stopnia ok. 20%) [277], niski stopień zróżnicowania guza (5-letnie OS 28,5% dla niskiego stopnia zróżnicowania G3;

57,2% dla guzów wysoko zróżnicowanych G1) [274], [275], [276], wystąpienie nawrotów choroby (mediana czasu wolnego od progresji choroby zmniejsza się pomiędzy kolejnymi liniami terapii) [278]. **Oznacza to, że pacjentki bez mutacji *BRCA1/2*, z nawrotowym rakiem jajnika, o niskim stopniu zróżnicowania są grupą chorych o szczególnie niekorzystnym rokowaniu. Niemniej jednak u pacjentek wrażliwych na pochodne platyny rokowanie jest lepsze, a odsetek pozytywnych odpowiedzi na chemioterapię drugiej linii wynosi 29-70% [273]. Ponadto fakt wystąpienia platynowrażliwości może predysponować te chore do korzyści ze stosowania inhibitorów PARP, które pozwoliłyby znacznie poprawić wskaźniki przeżycia, a tym samym udoskonalić postępowanie terapeutyczne.**

Rak jajnika generuje wysokie obciążenie zarówno społeczne i ekonomiczne. Koszty pośrednie związane z rakiem jajnika są kilkukrotnie wyższe od kosztów bezpośrednich, co wynika przede wszystkim z wysokiego ryzyka przedwczesnego zgonu, niezdolności do pracy czy niepełnosprawności chorych [243].

Obecna sytuacja refundacyjna dostępnych opcji leczenia dla chorych z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, pomimo wprowadzenia zmian w programie lekowym B.50, dedykowanym leczeniu tych schorzeń w 2022 roku r., nadal posiada ograniczenia, które nie pozwalają w sposób optymalny prowadzić terapii pacjentek w tym obszarze. Program lekowy B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” w obecnym kształcie, dopuszcza stosowanie inhibitora PARP, olaparybu, w raku nawrotowym, platynowrażliwym, jedynie w subpopulacji z mutacjami patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi w genie *BRCA1* lub *BRCA2* (germinalnymi lub somatycznymi), **niemniej jednak zarejestrowane wskazanie dla olaparybu w przypadku raka nawrotowego jest szersze i obejmuje pacjentów bez względu na status *BRCA1/2*; zatem wysoki odsetek pacjentów z rakiem nawrotowym jest aktualnie pozbawiony dostępu do skutecznego leczenia podtrzymującego.**

Interwencja wnioskowana

Olaparyb, należący do silnych inhibitorów ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (PARP), jest pierwszym spersonalizowanym lekiem zarejestrowanym w leczeniu raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej. Olaparyb powoduje preferencyjne indukowanie śmierci komórek nowotworowych, jedynie w komórkach z zaburzeniami szlaków naprawy DNA metodą rekombinacji homologicznej, w tym z mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2*, przy jednoczesnym ograniczeniu toksyczności zwykle związanej z konwencjonalną chemioterapią. Przy braku mutacji *BRCA1* lub *BRCA2* szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione. **Brak w pełni**

funkcjonalnego szlaku HRR jest jednym z kluczowych czynników determinujących platynowrażliwość w przypadku raka jajnika i innych nowotworów złośliwych [44], [279]. Zatem platynowrażliwość w przypadku raka jajnika wskazuje na występowanie zaburzeń szlaku HRR i tym samym na wrażliwość na terapię olaparybem.

Inhibitory PARP (w tym olaparyb) są rekomendowane w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, niezależnie od obecności mutacji *BRCA* przez najnowsze wytyczne ESMO (ang. *European Society for Medical Oncology*) [268]-[269], SEOM/GEICO (ang. *Spanish Society of Medical Oncology/Spanish Group for Investigation in Ovarian Cancer*) [266] oraz CCO (ang. *Cancer Care Ontario*) [267].

Cel analizy klinicznej i wnioskowana populacja pacjentów w praktyce

Niniejszą analizę kliniczną przeprowadzono w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48), niezależnie od obecności mutacji *BRCA1/2*, w ramach proponowanej przez Zamawiającego modyfikacji aktualnie obowiązującego Programu lekowego B.50 [240].

Biorąc pod uwagę wysoce niezaspokojone potrzeby pacjentek, wnioskowane wskazanie obejmuje w praktyce rozszerzenie refundacji olaparybu w monoterapii na subpopulację pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznych lub somatycznych), z uwagi na fakt, że w subpopulacji pacjentek z mutacjami *BRCA1/2* olaparyb jest już aktualnie refundowany.

W praktyce populacja ta będzie obejmowała poniżej wymienione subpopulacje pacjentów:

- bez znanego statusu mutacji *BRCA1/2* (pacjentki niepoddane testom);
- z mutacjami *BRCA1/2* o niepewnym znaczeniu (ang. *variants of uncertain significance, VUS*), tj. z wariantami co do których nie ma pewności czy są patogenne czy nie;
- bez germinalnych lub somatycznych mutacji *BRCA1/2*.

Wybór technologii alternatywnej dla olaparybu w rozpatrywanym wskazaniu

Uwzględniając polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, charakterystykę populacji docelowej oraz perspektywę przyszłego finansowania ze środków publicznych w Polsce, za odpowiednie komparatory dla olaparybu, stosowanego w monoterapii, w ramach leczenia podtrzymującego w nawrotowym raku jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), raku

jajowodu lub pierwotnym raku otrzewnej, u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez mutacji *BRCA1/2* wybrano:

- brak aktywnej terapii (obserwacja/placebo);
- niraparyb (produkt leczniczy Zejula®), z uwagi na wysokie prawdopodobieństwo refundacji w niedalekiej przyszłości w analogicznym wskazaniu.

Omówienie wyników analizy klinicznej

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne II fazy o akronimie STUDY-19 [1]-[21], którego celem była ocena efektywności stosowania olaparybu w porównaniu z placebo, w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które uzyskały odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny (całkowitą lub częściową), niezależnie od statusu mutacji *BRCA*. **W ramach badania przeprowadzono retrospektywną analizę wyników z zakresu skuteczności klinicznej w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na obecność mutacji *BRCA*, w tym w podgrupie bez mutacji *BRCA* (z *BRCAwt*).** W badaniu zastosowano podejście do testowanej hipotezy typu *superiority*, a ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie/niejasne.

Zidentyfikowano ponadto 4 badania o niższej wiarygodności (tj. nierandomizowane) uwzględniające zastosowania olaparybu we wnioskowanej populacji chorych:

- jednoramienne badanie prospektywne, fazy IIIb o akronimie OPINION [22]-[33], którego jakość metodologiczną w skali NICE oceniono jako wysoką (7 punktów);
- jednoramienne badanie prospektywne, fazy IIIb o akronimie L-MOCA [34]-[37], którego jakość metodologiczną w skali NICE oceniono jako wysoką (7 punktów);
- obserwacyjne badanie dwuramienne, retrospektywne Nakanishi i wsp. 2021 [41], którego jakość w skali NOS oceniono jako średnią;
- jednoramienne badanie retrospektywne Takahiro i wsp. 2023 [42], którego jakość w skali NICE oceniono jako niską (3 punkty);
- jednoramienne badanie prospektywne fazy IV o akronimie ORZORA [38]-[40], którego jakość metodologiczną w skali NICE oceniono jako wysoką (7 punktów).

W przypadku zidentyfikowanego porównania pośredniego Sackeyfio i wsp. 2017 [43], odstąpiono od oceny wiarygodności, z uwagi na fakt, że był to rodzaj analizy wtórnej, opublikowanej jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego.

W przypadku randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych III fazy o akronimach NOVA [59]-[85] oraz NORA dla niraparybu [86]-[97], wykorzystanych do porównania pośredniego, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego zostało ocenione jako niskie.

Analiza zgodności populacji i interwencji uwzględnionej w badaniach włączonych do analizy, z założeniami zmodyfikowanego programu lekowego B.50 [240]

Do badania STUDY-19 [1]-[21], stanowiącego podstawę niniejszej analizy klinicznej, rekrutowano dorosłe pacjentki z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*, 2 lub 3), które uzyskały odpowiedź (całkowitą lub częściową zgodnie z kryteriami RECIST lub wg stężenia markera CA 125) na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Pacjenci musieli przejść co najmniej dwa kursy chemioterapii opartej na pochodnych platyny, a platynowrażliwość definiowano w standardowy, uznany w praktyce klinicznej sposób [273], jako obiektywną odpowiedź na leczenie na wcześniejsze schematy chemioterapii zawierające pochodne platyny, trwającą ponad 6 miesięcy (czyli wystąpienie progresji choroby po ponad 6 miesiącach od ostatniej chemioterapii opartej na związkach platyny). Chociaż do badania kwalifikowano chore bez względu na status mutacji *BRCA*, to w ramach wcześniej zaplanowanych analiz, wyniki przedstawiono między innymi w subpopulacji pacjentek z *BRCA* typu dzikiego (*BRCAwt*), definiowanej jako chore bez znanej mutacji *BRCA* lub z wariantem o nieznanym znaczeniu (tj. o nieznannej patogenności). **Zatem na podstawie powyższych informacji można stwierdzić, że populacja pacjentek z badania STUDY-19 w bardzo wysokim stopniu odpowiada populacji wnioskowanej.**

W przypadku badań o niższej wiarygodności dla olaparybu:

- w badaniu OPINION [22]-[33] uczestniczyli dorośli pacjenci, z nawrotowym platynowrażliwym, rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, którzy uzyskali odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny (całkowitą, częściową lub brak dowodów na obecność choroby), bez patogennych lub prawdopodobnie patogennych germinalnych mutacji *BRCA*. Pacjenci wcześniej otrzymali ≥ 2 linie leczenia pochodnymi platyny; niemniej jednak wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status HRD z lub bez mutacji somatycznych *BRCA* – zatem populacja ta w wysokim stopniu odpowiada populacji wnioskowanej;
- w badaniu L-MOCA [34]-[37] rekrutowano pacjentów niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2*, niemniej jednak wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono w subpopulacjach, w tym w podgrupie z *BRCA* typu dzikiego (*BRCAwt*) - zatem populacja ta w bardzo wysokim stopniu odpowiada populacji wnioskowanej;
- w badaniu ORZORA [38]-[40] kwalifikowano pacjentów z germinalnymi lub somatycznymi mutacjami *BRCA*, jak również chorych z *BRCAwt* i jednocześnie występującą mutacją jednego z 13 genów związanych ze szlakiem rekombinacji homologicznej (HRR); niemniej jednak wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono w subpopulacjach, w tym podgrupie z mutacjami HRR innymi niż *BRCA* - zatem populacja ta w wysokim stopniu odpowiada populacji wnioskowanej;
- w badaniu Nakanishi i wsp. 2021 [41] kwalifikowano pacjentów z nieznanym statusem mutacji *BRCA*, co również odpowiada populacji pacjentek, które byłyby włączone do leczenia olaparybem

zgodnie ze zmodyfikowanym programem, ale nie miały dotychczas przeprowadzonej diagnostyki pod kątem mutacji *BRCA1/2*;

- w badaniu Takahiro i wsp. 2023 [42] uczestniczyli pacjenci pochodzenia japońskiego, z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, otrzymujący terapię podtrzymującą olaparybem; w ramach badania przedstawiono wyniki z subpopulacji bez niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD)/z nieznanym statusem HRD.

W związku z powyższym można uznać, że populacja oceniana w badaniu STUDY-19 oraz pozostałych badaniach dla olaparybu włączonych do niniejszego opracowania odpowiada docelowej populacji pacjentów, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

W badaniach NOVA [59]-[85] oraz NORA [86]-[97], dotyczących zastosowania komparatora – niraparybu, w porównaniu z placebo, i wykorzystanego w porównaniu pośrednim, kwalifikowano dorosłe pacjentki z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), głównie o podtypie surowicznym, które uzyskały odpowiedź (całkowitą lub częściową) na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Pacjenci musieli przejść co najmniej dwa kursy chemioterapii opartej na pochodnych platyny, a platynowrażliwość definiowano jako wystąpienie progresji choroby (wg kryteriów RCEIST) po ponad 6 miesiącach (badanie NOVA) lub po co najmniej 6 miesiącach (badania NOVA) od ostatniej chemioterapii opartej na związkach platyny. Do obu badań kwalifikowano pacjentki niezależnie od obecności mutacji *BRCA*, przy czym w badaniu NOVA [59]-[85] dokonano już na etapie randomizacji wyraźnej separacji kohorty z germinalnymi mutacjami *BRCA1/2* oraz kohorty bez germinalnych mutacji *BRCA*, i wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono w tak wyodrębnionych kohortach pacjentów. W przypadku badania NORA [86]-[97], podobnie jak w badaniu NOVA, wyniki przedstawiono w subpopulacji z germinalnymi mutacjami *BRCA* jak i bez germinalnych mutacji *BRCA*, a ponadto w populacji ogólnej pacjentek, niezależnie od statusu mutacji *BRCA*.

Należy zaznaczyć, że subpopulacja pacjentów bez germinalnych mutacji *BRCA* jest nieznacznie szersza od wnioskowanej populacji, z uwagi na fakt, że może uwzględniać pacjentki z somatycznymi mutacjami *BRCA*, które jednakże w praktyce stanowią niewielki odsetek mutacji tego genu.

Na podstawie powyższych informacji można zatem stwierdzić, że reprezentatywność populacji pacjentów z badań dla komparatora - NOVA [59]-[85] oraz NORA [86]-[97], w dość wysokim stopniu odpowiada założeniom dla wnioskowanej populacji.

W badaniu STUDY-19 [1]-[21] oraz w badaniu ORZORA [38]-[40], olaparyb stosowano w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym, w postaci aktualnie wycofanych z obrotu kapsułek twardych, w dawce 400 mg/2x dobę, co było zgodne z zaleceniami zawartymi w ChPL dla tej postaci farmaceutycznej [245]. Należy zaznaczyć, że wycofanie z obrotu olaparybu w postaci kapsułek twardych nie było spowodowane

względnymi klinicznymi (tzn. związanymi za skutecznością czy bezpieczeństwem), ale w celu uniknięcia potencjalnych błędów, wynikających z różnic w dawkowaniu obu postaci farmaceutycznych [253], [254]. Ze względu na różnice w zakresie szybkości absorpcji oraz ogólnoustrojowej ekspozycji na olaparyb, lek w postaci tabletek oraz kapsułek ma różną dostępność biologiczną; postaci te nie są biorównoważne i jako takie nie powinny być stosowane zamiennie w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama [248], co również podkreślono w zidentyfikowanych komunikatach do pracowników służby zdrowia [47], [50]. Rekomendowanym dawkowaniem olaparybu w postaci tabletek powlekanych jest 300 mg/2x dobę [44], dzięki czemu pacjent przyjmuje tylko 4 tabletki na dobę (2x 150 mg, 2x dobę), w porównaniu z aż 16 kapsułkami twardymi, które zapewniały odpowiednią dobą dawkę olaparybu. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa wykazała co najmniej podobne efekty w wyniku stosowania olaparybu w postaci tabletek względem kapsułek [247], [248], [250], a ponadto brytyjska agencja NICE, polska AOTMiT oraz EMA uznały, że efektywność obu postaci farmaceutycznych olaparybu, tj. kapsułek (w dawce 400 mg/2x dobę) i tabletek powlekanych (w dawce 300 mg/2x dobę) jest taka sama [251], [252], [279].

W związku z powyższym reprezentatywność interwencji w badaniach STUDY-19 [1]-[21] i ORZORA [38]-[40] można uznać za dość wysoką.

W przypadku badań OPINION [22]-[33], L-MOCA [34]-[37], Nakanishi i wsp. 2021 [41] olaparyb był stosowany w postaci tabletek powlekanych, w dawkowaniu wynoszącym 300 mg/2x dobę (lub dobowej dawce 600 mg/dobę), która mogła być zredukowana w zależności od toksyczności, co było zgodne z ChPL Lynparza® (olaparyb w postaci tabletek), **[44] w związku z czym reprezentatywność interwencji w tych badaniach należy ocenić bardzo wysoko.** W badaniu Takahiro i wsp. 2023 [42] nie podano informacji na temat dawkowania oraz postaci olaparybu podawanego w monoterapii w ramach terapii podtrzymującej **i w związku z tym, reprezentatywność interwencji w tym badaniu należy ocenić jako niejasną.**

W przypadku aktywnego komparatora – niraparybu, dawkowanie jest uzależnione od linii leczenia – w leczeniu podtrzymującym nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika należy stosować trzy kapsułki twarde 100 mg raz na dobę, zatem całkowita dawka dobową wynosi 300 mg niraparybu. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych można wprowadzić modyfikacje, polegające na redukcji dawki niraparybu. Z kolei w leczeniu podtrzymującym w ramach pierwszego rzutu w raku jajnika, zalecana dawka początkowa produktu Zejula® to 200 mg (dwie kapsułki 100 mg), raz na dobę, natomiast u pacjentów o masie ciała ≥ 77 kg, z liczbą płytek krwi $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$, zalecana dawka początkowa produktu Zejula® to 300 mg (trzy kapsułki 100 mg), raz na dobę [280].

W badaniu NOVA [59]-[85] niraparyb stosowano w początkowej dawce 300 mg/dobę, co było zgodne z ChPL Zejula® (finalnie większość pacjentek w czasie leczenia miała zredukowaną dawkę do 200 mg/dobę), natomiast w badaniu NORA [86]-[97] występowały pewne różnice – pierwszych 16 zrandomizowanych pacjentów otrzymało dawkę 300 mg, zalecaną w ChPL Zejula®, natomiast dla

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRC4*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



pozostałych pacjentów dawkę początkową dobierano na podstawie masy ciała i liczby płytek krwi, zatem zgodnie z dawkowaniem z ChPL Zejula®, ale dla leczenia podtrzymującego wczesnego raka jajnika (I linii leczenia), a nie dawkowania dla raka nawrotowego; niemniej jednak dalszy sposób dostosowywania dawki był zgodny z ChPL Zejula® [280].

Zatem reprezentatywność komparatora w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim należy cenić jako wysoką w badaniu NOVA i dość wysoką w badaniu NORA.

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

Punkty końcowe oceniane w badaniach

W badaniu STUDY-19 oraz pozostałych badaniach dla olaparybu czy komparatorów oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej) z zakresu skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa, takie jak m.in.: czas przeżycia wolny od progresji, czas przeżycia do kolejnej terapii, czas przeżycia do drugiej progresji, czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii, a także czas przeżycia całkowitego.

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

Co istotne, oceniano ponadto jakość życia związaną ze zdrowiem, za pomocą specyficznych kwestionariuszy dedykowanych pacjentkom z rakiem jajnika (FACT-O) czy ogólnie z nowotworami. W związku z działaniami niepożądanymi indukowanymi przez leki przeciwnowotworowe oraz dolegliwościami wywołanymi nowotworem, jakość życia chorych podczas terapii onkologicznej ma duże znaczenie i stanowi ważny parametr oceniający efektywność stosowanej terapii.

Wyniki analizy klinicznej

W badaniu STUDY-19 [1]-[21] wykazano istotne statystycznie wydłużenie głównego punktu końcowego jakim było przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) o 46%, w wyniku stosowania olaparybu w porównaniu z placebo, w subpopulacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny, z *BRC4*wt. Należy zaznaczyć, że w badaniu STUDY-19 poza oceną PFS

przeprowadzaną przez zaślepionego badacza, ocenę przeprowadzał również niezależny, centralny komitet oceniający. W populacji ogólnej (tj. wszystkich zrandomizowanych pacjentek, niezależnie od statusu mutacji *BRCA*) wyniki z zakresu PFS w ocenie badacza i komisji były zgodne w bardzo wysokim stopniu, co świadczy o poprawności oceny badacza. Spośród pacjentek z *BRCAwt*, wyodrębniono ponadto [7] podgrupy, w zależności od obecności lub braku zaburzeń [niedoboru] procesu rekombinacji homologicznej (HRD) czy mutacji genów związanych z rekombinacją homologiczną (HRR). Zaobserwowano, że przewaga olaparybu nad placebo w zakresie PFS była najsilniej widoczna w podgrupie pacjentek z HRD lub mutacjami HRR.

Ponadto, w rozpatrywanej populacji pacjentek wykazano istotne wydłużenie o 55% czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej oraz o 37% do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, co wskazuje na znamienne opóźnienie potrzeby kolejnej terapii cytotoksycznej. Co istotne, stosowanie olaparybu wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic w objawach związanych z chorobą lub wskaźnikami poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem, mierzonymi wynikami kwestionariusza FACT (Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworu) – Ovarian, FACT – National Comprehensive Cancer Network Ovarian Symptom Index oraz indeksu TOI. Zatem terapia tym lekiem nie wpływa negatywnie na jakość życia związaną ze zdrowiem.

Stosowanie olaparybu w porównaniu z placebo w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z *BRCAwt* wiązało się natomiast z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego, w każdym z punktów czasowych, w tym w finalnej analizie danych przeprowadzonej w maju 2016 roku.

Należy jednakże zaznaczyć, że część pacjentek po progresji choroby w grupie kontrolnej stosowała inhibitory PARP (dane co do ich stosowania podano jedynie dla populacji ogólnej)³, co było odstępstwem od protokołu badania i mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki. W zidentyfikowanych referencjach do badania STUDY-19 dane z zakresu OS skorygowane o pacjentów stosujących inhibitor PARP po progresji przedstawiono jedynie w populacji ogólnej oraz subpopulacji z mutacjami *BRCA1/2* [6]. Niemniej jednak rozpatrując krzywe przeżycia całkowitego oszacowane metodą Kaplana-Meiera, od 36 miesiąca obserwacji widać wyraźne rozdzielenie krzywych przeżycia w grupie badanej i kontrolnej w subpopulacji z *BRCAwt*, a momencie finalnej analizy danych odsetek żyjących pacjentów był istotnie wyższy w grupie leczonej olaparybem w porównaniu z placebo.

W jednoramiennym badaniu o akronimie OPINION [22]-[33], medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentów bez germinalnych mutacji *BRCA*, w ocenie badacza oszacowano na 9,2 miesiąca, co było zgodne z analizą wrażliwości, w której uwzględniono jedynie uczestników badania, u których potwierdzono brak szkodliwej mutacji germinalnej *BRCA* (mediana PFS oceniona przez badacza na poziomie 9,1 miesiąca). Wyniki badania OPINION stanowią rozszerzenie i uzupełnienie wyników badania STUDY-19, potwierdzając korzystne efekty leczenia podtrzymującego olaparybem u

³ Pomimo, że stosowanie inhibitorów innych inhibitorów PARP było niedozwolone w protokole badania; wśród pacjentów z mutacją *BRCA* o nieznanym znaczeniu (*BRCAvus*) 2 pacjentki z grupy placebo były leczone inhibitorem PARP po progresji [6]. Inne rodzaje kolejnych terapii stosowanych po progresji choroby były podobne w grupie badanej i kontrolnej.

pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika bez germinalnych mutacji *BRCA* i są zgodne z wynikami innych badań dotyczących inhibitorów PARP, w tym badania NOVA oraz NORA. W przypadku pozostałych badań o niższej wiarygodności rozpiętość wyników z zakresu przeżycia wolnego od progresji choroby była znaczna, co wynikało z faktu, że uwzględniono w nich różne subpopulacje pacjentek bez mutacji *BRCA*, tzn. wyodrębnione dodatkowo ze względu na obecność zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej, który jest jednym z potwierdzonych czynników prognostycznych, wpływających na wskaźniki przeżycia. Szczególnie korzystne wyniki z zakresu przeżycia wolnego od progresji choroby odnotowano w badaniu III fazy o akronimie L-MOCA [34]-[37], w którym mediana przeżycia całkowitego w subpopulacji *BRCA*wt została oszacowana na 11,0 miesięcy; niemniej jednak badanie to zostało przeprowadzone w populacji japońskiej. Z kolei badaniu IV fazy ORZORA [38]-[40] mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 16,4 miesiąca, niemniej jednak wyniki dotyczyły subpopulacji bez mutacji *BRCA*, ale z mutacjami genów związanych z rekombinacją homologiczną (HRR), a więc podgrupie pacjentek bez mutacji *BRCA*, o ogólnie korzystniejszym rokowaniu w porównaniu z chorymi bez mutacji HRR. W przypadku badania obserwacyjnego Nakanishi i wsp. 2021 [41], populację stanowiły chore bez znanego statusu mutacji *BRCA*, zatem populacja ta mogła obejmować zarówno chore bez tego typu mutacji jak i pacjentki mutacjami *BRCA*, które nie zostały przetestowane pod tym kątem. W grupie tej mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 12,9 miesiąca. W badaniu tym wykazano ponadto, że na niższe ryzyko nawrotu w czasie leczenia olaparybem na wpływ wskaźnik NLPN $>7,51$ [tj. stosunek liczby neutrofilów/do limfocytów x liczba wcześniejszych terapii opartych na pochodnych platyny]. Wykazano również istotną korelację pomiędzy stopniem redukcji dawki olaparybu a nawrotem. Niemniej jednak wyniki tego badania należy traktować z ostrożnością, mając na uwadze relatywnie niewielką liczbę uwzględnionych pacjentów (łącznie 20), a ponadto fakt, że badanie dotyczyło chorych rekrutowanych jedynie w Japonii. W badaniu Takahiro i wsp. 2023 [42] mediana przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) w ogólnej populacji pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika wynosiła odpowiednio 8,2 i 35,2 miesiąca. Mediana PFS w subpopulacji z HRD-pozytywnej wynosiła odpowiednio 16,0 miesięcy, mediana dla przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, natomiast mediana PFS/OS w subpopulacji pacjentów bez HRD/ze nieznanym statusem HRD była istotnie statystycznie krótsza i wynosiła odpowiednio 6,5 i 23,2 miesiąca. Biorąc pod uwagę szczególnie korzystne wyniki dla olaparybu w populacji azjatyckiej (Nagański i wsp. 2021 [41] i L-MOCA [34]-[37]), można przypuszczać, że pochodzenie etniczne może mieć pewien wpływ na wyniki (będący konsekwencją np. różnic w szybkości/dostępności do diagnostyki, leczeniu poprzedzającym i charakterystyce wyjściowej pacjentów).

Nie zidentyfikowano żadnego badania uwzględniającego bezpośrednie porównanie olaparybu z niraparybem w rozpatrywanej populacji pacjentów, co stanowi ograniczenie niniejszej analizy klinicznej. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego metodą Buchera z uwzględnieniem badań NOVA [59]-[85] oraz NORA [86]-[97]. W badaniach tych porównywano efekty

stosowania terapii podtrzymującej niraparybem względem placebo, w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które uzyskały odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny, zatem ogólne kryteria włączenia do ww. badań są zbieżne z kryteriami włączenia do badania STUDY-19, dla olaparybu. Podstawowe porównania pośrednie wykonano z uwzględnieniem badania NOVA [59]-[85], z uwagi na fakt, że w badaniu tym dawkowanie niraparybu było zgodne z ChPL Zejula® [280] w raku nawrotowym, oraz bardziej zbliżone charakterystyki wyjściowe pacjentów względem osób uczestniczących w badaniu STUDY-19. Oba badania, tj. NOVA [59]-[85] i NORA [86]-[97] uwzględniono natomiast w analizie wrażliwości, ponieważ w badaniu NORA [86]-[97], występowały pewne potencjalnie istotne różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów względem badania STUDY-19, tzn. między innymi populacja pacjentów obejmowała jedynie osoby pochodzenia azjatyckiego (Chińskiego) a dodatkowo dawkowanie niraparybu było co prawda zgodne z ChPL Zejula® [280], ale dla raka nowo rozpoznanego (tzn. dostosowywanie dawki w zależności od masy ciała i liczby płytek krwi), co mogło wpłynąć szczególnie na wyniki z zakresu bezpieczeństwa.

Wyniki podstawowego porównania pośredniego z uwzględnieniem tylko badań STUDY-19 i NOVA [59]-[85] wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną obu inhibitorów PARP w subpopulacji pacjentów bez mutacji *BRCA* (pomimo, że w badaniu NOVA populacja ta uwzględniała osoby z somatycznymi mutacjami *BRCA*, co mogło potencjalnie zawyżać wyniki z zakresu skuteczności) w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej czy przeżycia całkowitego. Należy jednak zaznaczyć, że wykorzystane wyniki do porównania pośredniego z badania NOVA pochodzą z analizy pośredniej (cząstkowej), podczas gdy w badaniu STUDY-19 uwzględniono dane z końcowej analizy danych. Pomimo, że w przypadku badania NOVA dostępne były wyniki z finalnej analizy, to jednakże były one przedstawione w subpopulacji bez mutacji *BRCA* w sposób uniemożliwiający ich wykorzystanie w ramach porównania pośredniego (jedynie mediany OS oraz różnica w medianach, a nie HR i 95% CI). Niemniej jednak finalne wyniki z zakresu przeżycia całkowitego z badania NOVA wskazują na brak istotnych różnic pomiędzy niraparybem a placebo w subpopulacji bez germinalnych mutacji *BRCA* [71] (różnica median wynosiła -0,6 miesiąca dla porównania placebo z niraparybem; 95% CI: -6,0, 4,7]. Należy zaznaczyć, że wyniki dodatkowego porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy wrażliwości, tj. z uwzględnieniem wyników z badania NOVA i NORA są spójne z wynikami analizy podstawowej, i wskazują na porównywalną skuteczność olaparybu i niraparybu w zakresie PFS i OS.

Również w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych z meta-analizami sieciowymi: Wang i wsp. 2021 [98], Xu i wsp. 2020 [100], Luo i wsp. 2022 [101], wykazano, że stosowanie olaparybu w porównaniu z niraparybem, w populacji pacjentek z rakiem jajnika wiąże się z brakiem istotnych różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ogólnej (tzn. niezależnie od statusu

mutacji *BRCA*), brakiem istotnych różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji z *BRCAwt* a także brakiem istotnych różnic w zakresie przeżycia całkowitego w populacji ogólnej, niezależnie od uwzględnienia lub nie w opracowaniach pacjentek z rakiem nowo rozpoznanym i nawrotowym, czy tylko z rakiem nawrotowym.

Porównywalną skuteczność olaparybu i niraparybu wykazano również w innych opracowaniach, uwzględniających porównanie tych dwóch inhibitorów PARP w populacji pacjentek rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, z mutacjami *BRCA* – w tym w analizie weryfikacyjnej dla niraparybu we wskazaniu obejmującym pacjentki z rakiem nowo rozpoznanym [281] czy pacjentki z rakiem nawrotowym, platynowrażliwym [282].

Rozpatrując zgromadzone dowody naukowe z porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy, wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych [98], [100], [101] oraz analiz weryfikacyjnych dla niraparybu [281], [282], można stwierdzić tzw., efekt klasy w przypadku inhibitorów PARP, które ze względu na podobny mechanizm działania będą skuteczne w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, niezależnie od statusu mutacji *BRCA*.

W badaniu STUDY-19 wyniki dotyczące bezpieczeństwa terapii przedstawiono w populacji ogólnej (tj. bez względu na status mutacji *BRCA*) – nie były dostępne dane dla subpopulacji bez mutacji *BRCA* (*BRCAwt*), przy czym nie jest odosobniona sytuacja, ponieważ w innych badaniach dla inhibitorów PARP w analogicznym wskazaniu, NOVA [59]-[85] i NORA [86]-[97], też stosowano taki sposób prezentacji danych. Pomimo, że stosowanie olaparybu wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, redukcji dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych, czy niektórych poszczególnych zdarzeń niepożądanych, tym między innymi nudności, zmęczenia, wymiotów, zaparc, anemii to jednakże większość zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się niewielkim lub umiarkowanym nasileniem. Niemniej jednak ogólne ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych było porównywalne dla grupy leczonej olaparybem i placebo, a ponadto występujące zdarzenia/działania niepożądane nie były przyczyną przerywania terapii – ogólnie niski odsetek pacjentów przerwał leczenie ($\leq 6\%$) z tego powodu, a różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej [1]-[21], co świadczy, że toksyczność związana z leczeniem u większości pacjentek była możliwa do opanowania za pomocą modyfikacji dawkowania. W finalnej analizie wyników badania STUDY-19 [4], do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii olaparybem należały nudności, zmęczenia/astenia, wymioty i biegunka, podobnie jak we wcześniejszej analizie bezpieczeństwa, której wyniki przedstawiono w referencji [1].

W związku z faktem, że w badaniu STUDY-19 stosowano olaparyb w postaci kapsułek, a nie tabletek, które stanowią wnioskowaną interwencję, w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa olaparybu omówiono wyniki badania SOLO-2 [55], przeprowadzonego co prawda w nieodpowiedniej populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej z mutacjami *BRCA* (populacja nie stanowiąca przedmiotu analizy, ponieważ olaparyb jest w niej aktualnie refundowany w tym wskazaniu w Polsce [285]), ale uwzględniającego porównanie bezpieczeństwa olaparybu w postaci tabletek względem placebo, w leczeniu podtrzymującym.

Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w badaniu klinicznym SOLO-2 [55] w postaci tabletek powlekanych był zbliżony do tolerancji zastosowanego leczenia w badaniu STUDY-19. Co prawda, częstość występowania anemii o nasileniu ≥ 3 . stopnia była wyższa w badaniu SOLO-2 (19% i 2%, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej) niż w badaniu STUDY-19 (7% i 1%, odpowiednio w grupie badanej oraz kontrolnej), niemniej należy podkreślić ponad znacznie dłuższą ekspozycją chorych na olaparyb w badaniu SOLO-2 niż w badaniu STUDY-19 (w przybliżeniu 588,7 dni vs 206,5 dni w momencie pierwotnej analizy). W badaniu SOLO-2 zgłaszano nudności i wymioty, a także zdarzenia zmęczenia i osłabienia, z podobną częstością i ciężkością zarówno w przypadku postaci tabletek, jak i kapsułek [55], [250]. Odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi był porównywalny w badaniach o niższej wiarygodności dla olaparybu, we wnioskowanym wskazaniu - OPINION, L-MOCA i ORZORA, i wynosił od 21-25%. Częstość przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych była relatywnie niska, i wynosiła od 2% w badaniu Takahiro i wsp. 2023 [42] do 9,8% w badaniu L-MOCA, i była ogólnie spójna w wynikami badania STUDY-19. Niezależnie od badania i uwzględnionej subpopulacji pacjentów, do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania olaparybu należą: nudności, niedokrwistość, neutropenia, wymioty, zmęczenie.

Analizując profil bezpieczeństwa olaparybu w postaci tabletek należy ponadto zaznaczyć, że lek ten jest od wielu lat stosowany w leczeniu pacjentek z rakiem jajnika, i aktualnie jest refundowany w Polsce u chorych z rakiem nowo rozpoznany lub nawrotowy, z mutacjami *BRCA1/2* w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym, a ponadto w skojarzeniu z bewacyzumabem w populacji pacjentek z nowo rozpoznany rakiem jajnika z mutacjami *BRCA* lub HRD. Wskazania do stosowania olaparybu obejmują ponadto inne nowotwory z mutacjami *BRCA*, w tym gruczolakoraka trzustki, raka piersi czy raka gruczołu krokowego. Profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji jest dobrze poznany w toku wieloletnich badań a sposoby postępowania z działaniami niepożądanymi odpowiednio opisane w ChPL [44]. W badaniu SOLO-2 [283], podobnie jak w badaniu STUDY-19, poza znamienym wpływem na przeżycie bez progresji choroby, długotrwałe leczenie podtrzymujące oparte na olaparybem nie rzutowało na jakość życia chorych, co świadczy o tym, że zastosowana terapia jest mało obciążająca i dobrze tolerowana, pomimo, że pacjentki poddane były wcześniej co najmniej 2 liniom leczenia z powodu zaawansowanego nowotworu. U chorych w grupie badanej, dobra jakość życia warunkowana stanem

zdrowia utrzymywana była nie tylko w wydłużonym czasie przeżycia bez progresji, ale także przez długi okres czasu do rozpoczęcia kolejnych terapii i związanych z nimi obciążeń.

Wyniki podstawowego porównania pośredniego olaparybu z niraparybem z uwzględnieniem badań STUDY-19 i NOVA wskazują na ogólnie porównywalny profil bezpieczeństwa olaparybu i niraparybu, za wyjątkiem istotnie statystycznie większego ryzyka wystąpienia wzdęć w wyniku stosowania olaparybu niż niraparybu, a także istotnie statystycznie niższego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do czasowego wstrzymania leczenia, zdarzeń niepożądanych o co najmniej 3 stopniu nasilenia czy trombocytopenii i neutropenii. Uwzględnienie w analizie wrażliwości badania NORA [86]-[97] spowodowało zmianę wniosków dla niektórych punktach końcowych – tzn. wykazało brak jakichkolwiek istotnych statystycznie różnic w zakresie wszystkich punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa. Należy jednakże zwrócić uwagę na znaczną heterogenność części wyników dla niektórych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa pomiędzy badaniami NOVA i NORA dla niraparybu, w przypadku których konieczne było zastosowanie modelu efektów losowych podczas wykonywania obliczeń. Różnice w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy badaniami mogły wynikać ze sposobu dostosowywania dawki pomiędzy wspomnianymi wcześniej badaniami dla niraparybu – potencjalnie sposób dobierania początkowej dawki na podstawie masy ciała i liczby płytek krwi w badaniu NORA, pomimo, że częściowo niezgodny z rekomendowanym dla rozpatrywanego wskazania, mógł przełożyć się na lepsze wyniki z zakresu bezpieczeństwa.

W analizie weryfikacyjnej dla niraparybu w populacji ogólnej pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, niezależnie od obecności mutacji *BRCA* [282] również przeprowadzono porównanie pośrednie olaparybu z niraparybem z zakresu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem analogicznych badań randomizowanych tj., STUDY-19 i NOVA. Wyniki ww. analizy są zasadniczo spójne z wynikami przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy porównania pośredniego i wskazują na istotnie lepszy profil bezpieczeństwa olaparybu nad niraparybem w zakresie ryzyka neutropenii czy zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, niemniej jednak występują pewne różnice w metodyce obu analiz, które mogły wpłynąć na wymienione rozbieżności:

- w analizie weryfikacyjnej dla punktów kocowych z zakresu bezpieczeństwa obliczano parametr OR (iloraz szans) a nie parametr RR (ryzyko względne) wraz z 95% przedziałem ufności;
- w analizie weryfikacyjnej prawdopodobnie wykorzystano dane z zakresu bezpieczeństwa dla olaparybu z występnej analizy opisanej w referencji [1], podczas gdy najnowsze dane dla olaparybu znajdowały się w suplementie do referencji [4];
- w analizie weryfikacyjnej nie dokonano obliczeń dla punktu końcowego dotyczącego zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia, pomimo, że takie dane były dostępne zarówno w badaniu STUDY-19 jak i NOVA; w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych z meta-analizami sieciowymi [100], [101] uwzględniono ww. punkt końcowy, a uzyskane w tych opracowaniach

wyniki są spójne z wynikami porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy klinicznej, i wskazują na istotnie niższe ryzyko wystąpienia tego typu zdarzeń podczas stosowania olaparybu w porównaniu z niraparybem.

Wyniki badań o niższej wiarygodności, uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa (z uwagi na fakt, że były przeprowadzone w populacji pacjentów tylko częściowo zgodnej z wnioskowaną), w których dokonano oceny profilu bezpieczeństwa olaparybu w monoterapii oraz bezpośredniego porównania olaparybu z niraparybem, wydają się potwierdzać informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Lynparza® wydanej przez EMA [44] oraz ulotki informacyjnej opublikowanej przez FDA [46] oraz wnioski z podstawowego porównania pośredniego. Wyniki badania SOLO-2 wskazują, że stosowanie olaparybu w porównaniu z niraparybem wiąże się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem leukopenii i trombocytopenii o dowolnym stopniu nasilenia [53] czy zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (definiowanych zbiorczo jako: ostra białaczka szpikowa/zespoły mielodysplastyczne, niedokrwistość, leukopenia/neutropenia, trombocytopenia, ostre uszkodzenie nerek, bóle stawów, zaparcia, biegunka, nudności/wymioty, zapalenie skóry/wysypka/wrażliwość na światło, zmęczenie, nadciśnienie, infekcja, bezsenność, zapalenie płuc i nieprawidłowy poziom transaminazy) [51]. Z kolei wyniki badania Wang i wsp. 2022 [56] i Ghosh i wsp. 2022 [57]-[58] wykazują, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia było zmęczenie, niedokrwistość, leukopenia, nudności, trombocytopenia, anoreksja i niestrawność.

Podsumowanie

W kontekście występowania nawrotów choroby u około 70% pacjentek z rakiem jajnika, leczenie za pomocą olaparybu stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę tej grupy chorych, w zakresie możliwości długofalowego utrzymania odpowiedzi na leczenie i osiągnięcia długotrwałej remisji choroby, co przekładało się na opóźnienie dalszego leczenia cytotoksycznego.

Olaparyb jest pierwszym w swojej klasie lekiem należącym do grupy inhibitorów PARP podawanym doustnie w wielu wskazaniach, w tym między innymi w zaawansowanym raku jajnika. Zahamowanie enzymów PARP przez olaparyb w komórkach nowotworowych, powoduje kumulację uszkodzeń DNA, co prowadzi do wzrostu niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej.

Obserwowane korzyści kliniczne stosowania ze olaparybu wskazują na istotne wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby oraz odroczenia konieczności podania kolejnych cykli chemioterapii w subpopulacji chorych bez germinalnych lub somatycznych mutacji *BRCA*.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



W związku z powyższymi udokumentowanymi korzyściami, leczenie olaparybem w ramach terapii podtrzymującej dla pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej powinno być dostępne jako świadczenie gwarantowane w ramach programu lekowego w szerokiej populacji pacjentek niezależnie od obecności mutacji *BRCA*, a nie tylko jak dotychczas jedynie z mutacjami *BRCA1/2*.

12. 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.

Do podstawowych ograniczeń zidentyfikowanych danych klinicznych dla olaparybu w rozpatrywanej populacji należą:

- dostępność jedynie jednego badania randomizowanego o akronimie STUDY-19 [1]-[21], uwzględniającego porównanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym względem placebo, w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny, w tym w subpopulacji bez mutacji *BRCA*;
- brak badań pierwotnych uwzględniających porównanie olaparybu z niraparybem w rozpatrywanym wskazaniu, czego konsekwencją była konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego.

Ograniczenia badania RCT dla olaparybu, o akronimie STUDY-19 [1]-[21]:

- badanie przeprowadzono w populacji ogólnej pacjentów, niezależnie od statusu *BRCA*, niemniej jednak dokonano wcześniej zaplanowanej retrospektywnej analizy wyników w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status mutacji *BRCA*, w tym w subpopulacji bez mutacji *BRCA* – niemniej jednak taka sytuacja nie jest odosobniona, ponieważ w przypadku badań dla innych inhibitorów PARP, w tym komparatora – niraparybu, do badań również włączano pacjentów bez względu na status mutacji *BRCA*, a wyniki podawano w podgrupach [59]-[85], [86]-[97];
- badanie to było badaniem II fazy, podczas gdy badania dla komparatora (niraparybu) były badaniami III fazy [59]-[85], [86]-[97] – niemniej jednak **wyniki badania STUDY-19 i badań dla innych inhibitorów PARP są spójne i wskazują na efekt klasy tej grupy leków, który jest widoczny również w subpopulacji bez mutacji *BRCA*;**
- w badaniu STUDY-19 olaparyb stosowano w postaci kapsułek (ta postać farmaceutyczna jest aktualnie wycofana z obrotu), podczas gdy przedmiotem analiz jest olaparyb w postaci tabletek – niemniej jednak dostępne dowody naukowe [247], [248], [250] oraz opinie NICE, AOTMiT oraz EMA [251], [252], [279] wskazują na co najmniej porównywalną efektywność tabletek względem kapsułek, w związku z czym badania dla olaparybu w postaci kapsułek są również reprezentatywne dla olaparybu w postaci tabletek, a uwzględnienie badania STUDY-19 w niniejszej analizie klinicznej jest zasadne;

- w badaniu przeżycie całkowite nie było głównym ocenianym punktem końcowym - jako pierwszorzędowy punkt końcowy uwzględniono przeżycie wolne od progresji choroby, niemniej jednak jest to podejście stosowane również w innych badaniach dla inhibitorów PARP (w tym NOVA i NORA);
- liczne modyfikacje w protokole badania m.in: zmiany planów związanych z analizą cząstkową (ang. *interim*) dla wskaźników przeżycia, co ma nieznany wpływ na uzyskane wyniki;
- część pacjentów błędnie zestratyfikowanych z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (IVRS) przez ośrodki badawcze, z większą proporcją pacjentów w grupie olaparybu w porównaniu z placebo (35,3% vs 24,0%). Powyższe może mieć wpływ na dysproporcję między ramionami w zakresie znanych i nieznanymi czynników prognostycznych;
- protokół STUDY-19 pozwalał na kontynuację leczenia po wystąpieniu progresji choroby pod warunkiem, że w ocenie badacza pacjent odnosi korzyści z terapii i nie spełnia innych kryteriów wykluczających z leczenia. Można zatem przypuszczać, że część pacjentów kontynuowała leczenie olaparybem po wystąpieniu nawrotu choroby. Ponadto protokół badania dopuszczał odśledzenie badacza i pacjenta w indywidualnych przypadkach;
- zgodnie z protokołem STUDY-19, pacjenci nie mogli przechodzić z grupy placebo do grupy leczonej olaparybem po progresji choroby. Mimo to po progresji choroby ok. 23% pacjentów z ramienia placebo otrzymało inhibitor PARP (dane te dotyczą populacji ogólnej, bez względu na status mutacji *BRCA*), co może stanowić istotny czynnik zakłócający; w przypadku subpopulacji z *BRCAwt* nie podano precyzyjnych danych jaki odsetek pacjentów z grupy leczonej placebo stosowało olaparyb po progresji choroby – niemniej jednak z etycznego punktu widzenia, w sytuacji istotnej przewagi olaparybu nad placebo pod względem skuteczności, pozbawienie pacjentów możliwości stosowania inhibitora PARP po progresji byłoby niehumanitarne;
- oceną głównego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby) przeprowadzał zamaskowany badacz, ale dodatkowo oceny dokonywała niezależna, zaślepiona komisja; niemniej jednak w populacji ogólnej pacjentów, niezależnie od statusu mutacji *BRCA* zbieżność ocen badacza i komisji była bardzo wysoka;
- brak wyników z zakresu bezpieczeństwa w subpopulacji pacjentów bez mutacji *BRCA*, w związku z czym w analizie wykorzystano dane dla ogólnej populacji pacjentów, niezależnie od obecności mutacji *BRCA* – niemniej jednak, z uwagi na lepsze rokowanie i wyniki leczenia olaparybem w subpopulacji z mutacjami *BRCA* okres ekspozycji na olaparyb mógł być potencjalnie dłuższy, niż w populacji bez tego typu mutacji, co mogło wpłynąć na wyniki z zakresu bezpieczeństwa. Należy jednakże zaznaczyć, że mało prawdopodobnym jest, aby profil bezpieczeństwa olaparybu był gorszy podczas jego krótszego stosowania niż dłuższego stosowania.

Ograniczenia badania NOVA [59]-[85] dla niraparybu, uwzględnionego w porównaniu pośrednim:

- do badania kwalifikowano pacjentów niezależnie od statusu *BRCA*, niemniej jednak od razu przydzielano do kohort wyodrębnionych ze względu na status mutacji *BRCA*, a analizy wyników w zakresie skuteczności przedstawiono w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status germinalnych mutacji *BRCA*, w tym w subpopulacji bez germinalnych mutacji *BRCA* – populacja ta mogła uwzględniać teoretycznie też pacjentów z somatycznymi mutacjami *BRCA*, podczas gdy wnioskowaną populację stanowią osoby bez germinalnej lub somatycznej mutacji *BRCA*; niemniej jednak odsetek osób z mutacjami somatycznymi jest zazwyczaj relatywnie niewielki;
- brak wyników z zakresu bezpieczeństwa w subpopulacji pacjentów bez mutacji germinalnych *BRCA*, w związku z czym w analizie wykorzystano dane dla ogólnej populacji pacjentów, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*.

Ograniczenia badania NORA [86]-[97] dla niraparybu, uwzględnionego w porównaniu pośrednim (analizie wrażliwości):

- badanie przeprowadzone jedynie w populacji azjatyckiej (pacjentów rekrutowano jedynie w ośrodkach chińskich);
- badanie przeprowadzono w populacji ogólnej pacjentów, niezależnie od statusu *BRCA*, niemniej jednak dokonano analizy wyników w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status germinalnych mutacji *BRCA*, w tym w subpopulacji bez germinalnych mutacji *BRCA*;
- brak wyników z zakresu bezpieczeństwa w subpopulacji pacjentów bez mutacji germinalnych *BRCA*, w związku z czym w analizie wykorzystano dane dla ogólnej populacji pacjentów, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*;
- dane z zakresu czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej czy przeżycia całkowitego są niedojrzałe, a obserwacja pacjentów pod tym kątem nadal trwa;
- dane z zakresu przeżycia całkowitego z pośredniej analizy danych przedstawiono jedynie w formie abstraktu konferencyjnego;
- dawkowanie niraparybu było częściowo zgodne z rekomendowanym - pierwszych 16 zrandomizowanych pacjentów otrzymało dawkę 300 mg, zalecaną w ChPL Zejula®, natomiast w przypadku pozostałych pacjentów dawkę początkową dobierano na podstawie masy ciała i liczby płytek krwi, zgodnie z dawkowaniem z ChPL Zejula® [280] dla leczenia podtrzymującego wczesnego raka jajnika, a nie dawkowania dla raka nawrotowego, niemniej jednak dalszy sposób dostosowywania dawki był zgodny z ChPL Zejula® [280].

Ograniczenia przeprowadzonego porównania pośredniego olaparybu z niraparybem:

- dostępność jednego badania RCT o akronimie STUDY-19 uwzględniającego porównania olaparybu z placebo, będącym wspólnym komparatorem w ramach porównania pośredniego z niraparybem;

- w badaniu STUDY-19 populacja pacjentek bez mutacji *BRCA* była szersza niż w badaniu NOVA czy NORA, ponieważ obejmowała pacjentki z *BRCA* typu dzikiego oraz chore z *BRCA*vus, podczas gdy w badaniach NORA i NOVA – populację bez germinalnych mutacji *BRCA*;
- pewne różnice w sposobie oceny przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach włączonych do porównania pośredniego. W badaniu NOVA ocena progresji była przeprowadzana z większą częstością w porównaniu do badania STUDY-19, tj. zmiany chorobowe oceniano w badaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, przeprowadzanym co 8 tygodni podczas 14 cykli, a następnie co 12 tygodni do momentu wystąpienia progresji choroby, a w badaniu STUDY-19 zmiany chorobowe oceniano z zastosowaniem tomografii komputerowej, przeprowadzanej co 12 tygodni do 60 tygodnia a następnie co 24 tygodnie do momentu wystąpienia progresji choroby;
- w badaniu STUDY 19 pacjenci nie byli stratyfikowani ze względu na status mutacji *BRCA* w momencie randomizacji, natomiast w badaniu NOVA pacjentki zakwalifikowane do badania przydzielono do jednej z dwóch kohort na podstawie wyniku testu mutacji germinalnej *BRCA*;
- pomimo, że w badaniu NOVA dostępne były finalne dane z zakresu przeżycia całkowitego, to były one przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego (tj. w postaci różnicy median z 95% CI zamiast HR z 95% CI) z badaniem STUDY-19, w związku z tym w przypadku badania STUDY-19 do porównania pośredniego wykorzystano dane zarówno z analizy pośredniej, jak i z finalnej analizy danych;
- w przypadku analizy jakości życia i punktów końcowych raportowanych przez pacjentów istniały istotne różnice w sposobie przedstawienia danych pomiędzy badaniem STUDY-19 dla olaparybu a badaniami NOVA i NORA dla niraparybu, w związku z czym przeprowadzenie porównania pośredniego uznano za niemożliwe. W badaniu STUDY-19 wyniki zakresu jakości życia przedstawiono jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali poszczególne kategorie poprawy/pogorszenia w indeksach TOI, FOSI i FACT-O, natomiast w badaniach NOVA i NORA – jako zmianę wyników względem wartości wyjściowych;
- badanie NORA wykorzystano jedynie do porównania pośredniego w ramach analizy wrażliwości (wraz z badaniem NOVA), z uwagi na różnice w dawkowaniu początkowym niraparybu względem zalecanego w ChPL Zejula® [280], fakt, że badanie to przeprowadzono jedynie w populacji chińskiej (podczas gdy w badaniach STUDY-19 i NOVA głównie uczestniczyli pacjenci rasy białej) oraz różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do badania. **Populacja pacjentek z badania NOVA była bardziej zbliżona do populacji z badania STUDY-19, niż w przypadku badania NORA, w związku z czym podstawowe porównanie pośrednie przeprowadzono z uwzględnieniem badania NOVA;**
- w badaniu STUDY-19 wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ogólnej na podstawie najbardziej aktualnych danych z referencji [4] (dane zbierane do maja 2016 roku, finalna analiza przy dojrzałości danych dla OS wynoszącej 79%), które jedynie w nieznacznym stopniu różniły się od pierwotnych danych przedstawionych w czasie pierwszej analizy, przeprowadzonej w

referencji [1]. Z uwagi na powyższe, zastosowano konserwatywne podejście, i w porównaniu pośrednim wykorzystano najnowsze dane z badania STUDY-19 (w przypadku badań NORA i NOVA dostępne dane pochodziły z analiz pośrednich, zatem odsetek pacjentów ze zdarzeniami/działaniami niepożądanymi może być niższy niż w finalnych analizach);

- w przypadku meta-analizy wyników badania NORA i NOVA z zakresu bezpieczeństwa, wykorzystanych w analizie wrażliwości, w przypadku niektórych punktów końcowych wykazano znaczną heterogenność pomiędzy obydwoma badaniami, w związku z czym zastosowano model efektów losowych (random) do wykonania obliczeń (w przypadku analizy skuteczności nie stwierdzono heterogenności wyników) – różnice te mogły być konsekwencją rozbieżności w sposobie dobierania dawki początkowej niraparybu;
- istniały pewne różnice w definicji niektórych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa pomiędzy badaniami STUDY-19 a NOVA i NORA, np. trombocytopenii czy neutropenii (w badaniach NOVA i NORA zastosowano teoretycznie szersze kryteria), niemniej jednak w żadnym z badań nie podano punktów odcięcia zdefiniowania trombocytopenii i neutropenii, zatem wpływ tych różnic na uzyskane wyniki jest niejasny; niemniej jednak wyniki badań pierwotnych uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa olaparybu wydają się potwierdzać, że stosowanie olaparybu wiąże się z niższym ryzykiem niektórych hematologicznych zdarzeń niepożądanych;
- w przypadku badania NORA nie były dostępne wyniki z zakresu czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, a wyniki z zakresu przeżycia całkowitego pochodziły z pośredniej analizy danych i były niedojrzałe.

Ograniczenia pozostałych badań dla olaparybu:

- badanie OPINION [22]-[33] – badanie jednoramienne, otwarte; nie przedstawiono wszystkich wyników z zakresu jakości życia związanej ze zdrowiem; finalne dane z zakresu przeżycia całkowitego przedstawiono jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego;
- badanie L-MOCA [34]-[37] - badanie jednoramienne, otwarte, przeprowadzone w populacji azjatyckiej (głównie chińskiej), w dostępnych referencjach przedstawione są wyniki z analizy wstępnej; do badania kwalifikowano pacjentów niezależnie od status mutacji *BRCA*, ale przeprowadzono wcześniej zaplanowaną analizę skuteczności w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status mutacji *BRCA*; wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono jedynie w populacji ogólnej, tj. wszystkich chorych uczestniczących w badaniu;
- badanie ORZORA [38]-[40] - badanie jednoramienne, otwarte, opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych i danych zamieszczonych w rejestrze badań klinicznych, do badania kwalifikowano pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, jak również z mutacjami HRR, ale innymi niż *BRCA* – wyniki przedstawiono w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status mutacji *BRCA*;
- Nakanishi i wsp. 2021 [41] – badanie retrospektywne, jednośrodkowe (populacja japońska), którego głównym celem było określenie biomarkerów pozwalających przewidzieć efekty leczenia

podtrzymującego olaparybem; w badaniu uwzględniono chorych z nieznanym statusem mutacji *BRCA1/2*; relatywnie niewielka liczba chorych w badaniu (N=20), brak oceny bezpieczeństwa;

- Takahiro i wsp. 2023 [42] – badanie jednoramienne, jednoośrodkowe (populacja japońska), retrospektywne, opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego; w badaniu nie uwzględniono dawkowania i typu olaparybu;
- analiza Sackeyfio i wsp. 2017 [43] – porównanie pośrednie olaparybu względem niraparybu we wnioskowanej populacji pacjentów, opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego; brak oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego włączonych badań, porównania/komentarza odnośnie homogenności populacji pacjentów z tych badań oraz szczegółów dotyczących metodyki przeprowadzonego porównania pośredniego.

Ograniczenia opracowań wtórnych włączonych do analizy klinicznej:

W przypadku wszystkich zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi – brak badań porównujących bezpośrednio pomiędzy sobą olaparyb z innymi inhibitorami PARP (w tym niraparybem), a ponadto:

- Wang i wsp. 2021 [98] – porównanie w zakresie PFS przeprowadzono w populacji ogólnej pacjentów oraz subpopulacji z mutacjami *BRCA* lub obecnością/brakiem zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej (HRD), w przypadku przeżycia całkowitego uwzględniono tylko dwa badania, a wyniki były dostępne jedynie w subpopulacji pacjentów z mutacjami *BRCA*; liczebność próby badawczej uwzględnionej w tym opracowaniu była relatywnie niewielka, dane z niektórych badań nie były wyczerpujące (np. niedojrzałe wyniki z zakresu przeżycia całkowitego), a czas obserwacji krótki, co mogło mieć pewien wpływ na uzyskane wyniki;
- Stemmer i wsp. 2020 [99] – w opracowaniu uwzględniano zarówno badania przeprowadzone w populacji pacjentek z rakiem nowo rozpoznany lub nawrotowy; w przypadku przeżycia całkowitego i oceny bezpieczeństwa wyniki podano jedynie w populacji ogólnej pacjentek z rakiem jajnika; dane z niektórych badań nie były wyczerpujące (np. niedojrzałe wyniki z zakresu przeżycia całkowitego); liczba badań uwzględnionych w analizie była relatywnie niewielka;
- Xu i wsp. 2020 [100] - w przypadku oceny bezpieczeństwa wyniki podano jedynie w populacji ogólnej pacjentek z rakiem jajnika; liczba badań uwzględnionych w analizie była relatywnie niewielka; różnice w okresach obserwacji mogły mieć wpływ na wyniki z zakresu PFS, brak danych z zakresu PFS w populacji pacjentek bez mutacji *BRCA*;
- Luo i wsp. 2022 [101] – do przeglądu włączano zarówno badania prowadzone w populacji pacjentek z nowo rozpoznany jak i nawrotowy rakiem jajnika; w przypadku oceny bezpieczeństwa wyniki podano jedynie w populacji ogólnej pacjentek z rakiem jajnika; liczba badań uwzględnionych w analizie była relatywnie niewielka, brak danych z zakresu OS dla pacjentek bez mutacji *BRCA*, różnice w okresach obserwacji pomiędzy badaniami i różny stopień dojrzałości danych z zakresu OS;

- Wang i wsp. 2022 [102] – do przeglądu włączono zaledwie 3 badania; w jednym z badań zastosowano niezarejestrowane dawkowanie olaparybu, wyniki przedstawiono w populacji ogólnej pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, niezależnie od statusu mutacji *BRCA*;
- Yang i wsp. 2020 [103] – do przeglądu włączano zarówno badania prowadzone w populacji pacjentek z nowo rozpoznany jak i nawrotowym rakiem jajnika; inhibitory PARP we włączonych badaniach stosowano w monoterapii lub w terapii skojarzonej; wyniki meta-analizy przedstawiono dla wszystkich inhibitorów PARP łącznie, ale podano także jednostkowe wyniki z badania STUDY-19;
- Gao i wsp. 2021 [104] – do przeglądu włączano badania dedykowane inhibitorom PARP stosowanym w monoterapii lub w terapii skojarzonej; do oceny wyników zastosowano model farmakodynamiczny, z uwzględnieniem różnych zmiennych; liczba badań uwzględnionych w analizie była relatywnie niewielka, ze względu na ograniczone informacje w literaturze nie były dostępne dane dotyczące skuteczności u pacjentów HRD-ujemnych (tzn. bez niedoboru rekombinacji homologicznej); w związku z tym ta grupa pacjentów nie została uwzględniona w analizie biomarkerów w tym badaniu;
- Chen i wsp. 2022 [105] – do przeglądu włączano badania w których olaparyb stosowano w monoterapii lub w terapii skojarzonej, niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2*; podano także jednostkowe wyniki z badania STUDY-19; liczba badań uwzględnionych w analizie była relatywnie niewielka;
- Lau i wsp. 2022 [106] – brak listy wszystkich włączonych badań/opracowań, niejasno sprecyzowane kryteria włączenia badań; opracowanie o charakterze opisowym; omówiono badania zarówno w nowo rozpoznany jak i nawrotowym, platynowrażliwym raku jajnika;
- Heo i wsp. 2018 [106] – brak listy wszystkich włączonych badań/opracowań, opracowanie o charakterze opisowym;
- Mittica i wsp. 2018 [108] – brak listy wszystkich włączonych badań/opracowań, niejasno sprecyzowane kryteria włączenia badań, opracowanie o charakterze opisowym;
- Wang i wsp. 2020 [109] – brak listy wszystkich włączonych badań/opracowań, niejasno sprecyzowane kryteria włączenia badań, opracowanie o charakterze opisowym.

Ograniczenia badań pierwotnych uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa olaparybu:

- Arend i wsp. 2022 [51]:
 - mniej pacjentów otrzymujących niraparyb (69,3%) niż olaparyb (89,4%) rozpoczęło leczenie najwyższą wskazaną dawką, co sugeruje, że zmodyfikowane dawki początkowe niraparybu zostały wdrożone w rutynowej praktyce w celu złagodzenia ryzyka ciężkich hematologicznych toksyczności;

- większość pacjentów rozpoczęła leczenie rukaparybem w 2018 r. a większy odsetek pacjentów, którym przepisano olaparyb, rozpoczął leczenie w 2019 r. w porównaniu z niraparybem lub rukaparybem, co skutkowało krótszym czasem obserwacji przed datą graniczną 31 maja 2019 r. W konsekwencji czas trwania obserwacji i odsetek pacjentów z ciągłą obserwacją trwającą 6 miesięcy różniły się w poszczególnych grupach terapeutycznych i wydawały się krótsze w kohorcie olaparybu;
- w badaniu wykorzystano dane z bazy roszczeń zdrowotnych, które są rejestrowane raczej w celach rozliczeniowych niż badawczych i nie obejmują przeglądu dokumentacji medycznej, co może wpłynąć na obniżoną wiarygodność takich danych;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania była ogólnie niższa w porównaniu z badaniami klinicznymi, zarejestrowano tylko zdarzenia, które były na tyle poważne, że wymagały pomocy medycznej lub wymagały leczenia;
- linia terapii nie została odnotowana w bazie danych, z której pozyskiwano wyniki, zatem nie można było z całą pewnością określić, czy inhibitory PARP były stosowane w ramach leczenia podtrzymującego czy indukcyjnego, zatem niniejsze badanie nie spełniało kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy;
- niektóre zmienne, takie jak przyczyny zaprzestania leczenia, zaawansowanie raka jajnika czy status mutacji *BRCA* nie zostały ujęte;
- Eakim i wsp. 2020 [52]:
 - olaparyb, niraparyb lub rukaparyb stosowano w celu leczenia podtrzymującego (68%) lub leczenia aktywnego, mającego na celu indukcję remisji, (32%) nawrotowego raka jajnika, pierwotnego raka otrzewnej lub jajowodu;
 - około 40% pacjentek miało mutacje *BRCA1/2*, co do pozostałych nie podano informacji czy były testowane czy też nie pod tym kątem; wyniki przedstawiono w populacji ogólnej;
 - różnice w medianie okresu obserwacji w poszczególnych kohortach;
- Zhang i wsp. 2022 [53]:
 - wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione w populacji ogólnej, tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA*; istotna dysproporcja pomiędzy kohortą leczoną olaparybem a niraparybem w odsetku pacjentów z mutacją *BRCA*;
 - badanie otwarte, retrospektywne, jednośrodkowe;
 - dawkowanie niraparybu częściowo zgodne z rekomendowanym w raku nawrotowym;
- Ni i wsp. 2021 [54]:
 - wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa przedstawione w populacji ogólnej, tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA*, a dodatkowo większość wyników przedstawiona została łącznie dla olaparybu i niraparybu;
 - brak precyzyjnych danych na temat linii leczenia tzn. jaki odsetek pacjentów miał raka nowo rozpoznanego a jaki nawrotowego, ale bazując na liczbie wcześniej stosowanych terapii i

- odsetku chorych w poszczególnych kategoriach platynowrażliwości, większość prawdopodobnie miała raka nawrotowego (u 44,9% pacjentów rak był platynowrażliwy, u 37,2% - nie było danych na temat platynowrażliwości a u 17,9% rak był platynooporny);
- badanie jednoramienne, retrospektywne;
 - dawkowanie niraparybu częściowo zgodne z rekomendowanym w raku nawrotowym;
 - SOLO-2 [55]:
 - w badaniu uwzględniono jedynie populację pacjentek z mutacją germinalną *BRCA*, zatem populację nie stanowiącą przedmiotu analizy; niemniej jednak badanie to dotyczyło bezpośredniego porównania olaparybu w postaci tabletek względem placebo w leczeniu podtrzymującym chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny; pomimo dłuższej ekspozycji na olaparyb niż w badaniu STUDY-19, wynikającego z ogólnie lepszych wyników dla tego leku w subpopulacji z mutacjami *BRCA*, badanie to stanowi cenne uzupełnienie oceny bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji w porównaniu z placebo;
 - Wang i wsp. 2022 [56]:
 - badanie obserwacyjne, prospektywne, jednośrodkowe prowadzone przez farmaceutów; relatywnie mała wielkość próby badawczej; 36,14% pacjentów pominęło dawki olaparybu, co wskazuje na niezbyt dobre przestrzeganie zaleceń lekarskich; 42% pacjentów przyjmowało jednocześnie leki bez dokładnego składu chemicznego (takie jak gotowe leki chińskie i chińskie wywary), których interakcje z olaparybem nie są znane; 59% pacjentów nie miało mutacji *BRCA* lub jej status nie był określony, ale wyniki przedstawiono w populacji ogólnej, bez względu na status mutacji *BRCA*;
 - Ghosh i wsp. 2022 [57]-[58]:
 - badanie jednoramienne, prospektywne, wielośrodkowe; większość pacjentów miała nieznaną status mutacji *BRCA*; brak wyników w podgrupach pacjentów ze względu na status mutacji *BRCA*; wyniki opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego i na stronie clinicaltrials.gov.

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.

13. WNIOSKI KOŃCOWE

- I.** Pod względem mechanizmu działania, olaparyb jest inhibitorem PARP, czyli enzymów niezbędnych dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination repair*, HRR) jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku funkcjonalnych elementów HRR, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców, co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Przy braku mutacji *BRCA1* lub *BRCA2* szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione. Platynowrażliwość oraz odpowiedź na leczenie po ostatniej chemioterapii opartej na związkach platyny (całkowita lub częściowa) może pośrednio wskazywać na występowanie zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej i predysponować pacjentów do podatności na leczenie olaparybem.
- II.** Wyniki randomizowanego badania klinicznego o akronimie STUDY-19 wskazują, że zastosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymujących pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny, bez mutacji *BRCA* (germinalnych lub somatycznych):
- wiąże się z istotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby, a także czasu do pierwszej i kolejnej terapii przeciwnowotworowej;
 - pomimo, że nie odnotowano istotnego wpływu rozpatrywanej interwencji na przeżycie całkowite, to w momencie finalnej analizy danych większy odsetek pacjentów z grupy leczonej olaparybem pozostawał przy życiu, w porównaniu z grupą leczoną placebo;
 - stosowanie olaparybu nie wpływa negatywnie na jakość życia związaną za zdrowiem;
 - stosowanie olaparybu wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, redukcji dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych; niemniej jednak ogólne ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych było porównywalne dla grup leczonych olaparybem czy placebo, a ponadto występujące zdarzenia/działania niepożądane nie były przyczyną przerywania terapii – ogólnie niski odsetek pacjentów przerwał leczenie z tego powodu, a różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej, co świadczy o tym, że toksyczność związana z leczeniem u większości pacjentów

była możliwa do opanowania za pomocą modyfikacji dawkowania.

- III.** Dane ze zidentyfikowanych dla olaparybu badań nierandomizowanych, głównie jednoramiennych, stanowią rozszerzenie i uzupełnienie wyników badania STUDY-19, potwierdzając korzystne efekty leczenia podtrzymującego olaparybem u pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, bez mutacji *BRCA* i są zgodne z wynikami innych badań dotyczących inhibitorów PARP, co wskazuje na efekt klasy tej grupy leków.
- IV.** Nie zidentyfikowano badań uwzględniających bezpośrednio porównanie skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu z aktywnym komparatorem – niraparybem, w związku z czym przeprowadzono porównanie pośrednie obu inhibitorów PARP, poprzez wspólny komparator – placebo. Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność olaparybu i niraparybu, w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej a także przeżycia całkowitego. Wyniki te są spójne z wynikami przeglądów systematycznych z meta-analizami sieciowymi, zidentyfikowanymi w czasie przeglądu baz danych. Profil bezpieczeństwa obu leków jest również porównywalny w przypadku większości punktów końcowych, za wyjątkiem ryzyka zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia, czy niektórych hematologicznych zdarzeń niepożądanych np. neutropenii czy trombocytopenii, których ryzyko wystąpienia jest niższe w przypadku olaparybu.
- V.** Dane z referencji uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania olaparybu potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa leku, który wiąże się z wystąpieniem przewidywalnych działań/zdarzeń niepożądanych, najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilonych i nieulegających kumulacji, zazwyczaj możliwych do opanowania dzięki modyfikacjom dawkowania, bez konieczności przerywania leczenia. Olaparyb jest lekiem dobrze tolerowanym, a jego profil bezpieczeństwa jest dobrze poznany w toku wieloletnich badań.
- VI.** Wyniki badań pierwotnych uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa potwierdzają wyniki porównania pośredniego i wskazują, że profil bezpieczeństwa olaparybu był istotnie korzystniejszy od niraparybu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (definiowanych zbiorczo jako: ostra białaczka szpikowa/zespoły mielodysplastyczne, niedokrwistość, leukopenia/neutropenia, trombocytopenia, ostre uszkodzenie nerek, bóle stawów, zaparcia, biegunka, nudności/wymioty, zapalenie skóry/wysypka/wrażliwość na światło, zmęczenie, nadciśnienie, infekcja, bezsenność, zapalenie płuc i nieprawidłowy poziom transaminazy) a także neutropenii czy trombocytopenii.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Podsumowując, wykazano korzyści kliniczne ze stosowania olaparybu w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajnika lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, bez mutacji germinalnych lub somatycznych genu *BRCA*. Biorąc pod uwagę szczególnie niekorzystne rokowanie w tej grupie, rozszerzenie refundacji olaparybu o pacjentki bez mutacji *BRCA1/2* pozwoliłoby na dostęp do efektywnej terapii wszystkim chorym, które mogłyby odnieść korzyści ze stosowania olaparybu, stanowiąc odpowiedź na wysoce niezaspokojone potrzeby tej populacji.

14. BIBLIOGRAFIA

A. Wyniki przeglądu baz danych – badania pierwotne dla olaparybu

STUDY 19

- [1] Ledermann J, Harter P, Gourley C i wsp. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1382-92. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1105535?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov
- [2] Ledermann J, Harter P, Gourley C i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by *BRCA* status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):852-61.
- [3] Ledermann JA, Harter P, Gourley C i wsp. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1579-1589.
- [4] Friedlander M, Matulonis U, Gourley C i wsp. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer*. 2018; 119(9): 1075-1085. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6219499/pdf/41416_2018_Article_271.pdf
- [5] Ledermann JA, Harter P, Gourley C i wsp. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2016;115(11):1313-1320.
- [6] Matulonis UA, Harter P, Gourley C i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a *BRCA* mutation: Overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. *Cancer*. 2016 Jun 15;122(12):1844-52.
- [7] Hodgson DR, Dougherty BA, Lai Z i wsp. Candidate biomarkers of PARP inhibitor sensitivity in ovarian cancer beyond the *BRCA* genes. *Br J Cancer*. 2018;119(11):1401-1409. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6265286/>
- [8] Lheureux S, Lai Z, Dougherty BA i wsp. Long-Term Responders on Olaparib Maintenance in High-Grade Serous Ovarian Cancer: clinical and Molecular Characterization. *Clinical cancer research*, 2017, 23(15), 4086-4094.
- [9] Friedlander M, Gourley C, Matulonis U, i wsp. Clinically significant long-term maintenance treatment with olaparib in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *International journal of gynecological cancer*, 2017, 27, Supplement 4, 13-.
- [10] Gourley C, Friedlander M, Matulonis UA i wsp. Clinically significant long-term maintenance treatment with olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15 Supplement 1. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5533
- [11] Ledermann J, Harter P, Gourley C i wsp. Phase 2 randomized placebo-controlled study of olaparib (AZD2281) in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *International journal of gynecological cancer*, 2011, 21(12 SUPPL. 3), S13.
- [12] Ledermann JA, Harter P, Gourley C i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (SOC) and a *BRCA* mutation (*BRCAm*). *Journal of Clinical Oncology* 2013 31:15 SUPPL. 1. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.5505
- [13] Ledermann JA, Harter P, Gourley C i wsp. Overall survival (OS) in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC) receiving olaparib maintenance monotherapy: An interim analysis. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 5501). https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5501
- [14] Ledermann JA, Harter P, Gourley C i wsp. Phase II randomized placebo-controlled study of olaparib (AZD2281) in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *Journal of clinical oncology*, 2011, 29(15 SUPPL. 1). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.5003
- [15] Martinez Bueno A, Molina MA, Fielding A i wsp. Disruptive mutations in TP53 associate with survival benefit in a PARPi trial in ovarian cancer. *Annals of oncology*, 2017, 28, v626-.

- [16] Matulonis U, Friedlander M, Du Bois A i wsp. Frequency, severity and timing of common adverse events (AEs) with maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *Journal of Clinical Oncology* 2015 33:15 SUPPL. 1. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.5550
- [17] Matulonis U.A., Harter P., Gourley C i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer and a *BRCA* mutation: Overall survival adjusted for post-progression PARP inhibitor therapy. *Gynecologic Oncology* 2015 137 SUPPL. 1 (8-).
- [18] Matulonis UA, Harter P, Gourley C i wsp. Analysis of intermediate clinical endpoints from a Phase II trial of olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). *Gynecologic oncology* 2014;conference: 45th annual meeting on women's cancer of the society of gynecologic oncology, SGO 2014 tampa, FL united states. Conference start: 20140322 conference end: 20140325. Conference publication:(var.pagings):54-55, 2014. [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(14\)00388-6/fulltext](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(14)00388-6/fulltext)
- [19] Timms K, Neff C, Morris B i wsp. Next generation sequencing of *BRCA1* and *BRCA2* genes in ovarian tumors captures all germline mutations and expands the potential treatment group for the PARP inhibitor olaparib. *European Journal of Cancer* 2015 51 SUPPL. 3 (S100-S101).
- [20] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00753545> (czerwiec 2023)
- [21] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-003439-18/GB> (czerwiec 2023)

OPINION (jednoramiennie)

- [22] Poveda A, Lheureux S, Colomb N i wsp. Olaparib maintenance monotherapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer patients without a germline *BRCA1/BRCA2* mutation: OPINION primary analysis. *Gynecol Oncol.* 2022;164(3):498-504.
- [23] Poveda AM, Davidson R, Blakeley C, Milner A. Olaparib maintenance monotherapy in platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer without germline *BRCA* mutations: OPINION Phase IIIb study design. *Future oncology (London, England)*, 2019, 15(32), 3651-3663.
- [24] Colombo N, Madry, Škof E i wsp. Maintenance olaparib monotherapy for platinum-sensitive relapsed ovarian cancer in patients without a germline *BRCA1/BRCA2* mutation: Secondary safety results from the phase IIIb OPINION study (128). *Gynecologic Oncology* 2022 166 Supplement 1 (S81-S82). <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0090825822013543>
- [25] Lheureux S, Oaknin A, Sikorska M i wsp. Clinical and molecular characteristics of patients with short- and long-term progression-free survival in the phase IIIb OPINION study of maintenance olaparib for patients with non-germline *BRCA1/BRCA2*-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2022 166 Supplement 1 (S160). <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0090825822015281>
- [26] Lindemann K, Škof E, Colombo N i wsp. Olaparib maintenance monotherapy for non-germline *BRCA1/2*-mutated (non-*gBRCAm*) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC): Exploratory biomarker analyses of the phase IIIb OPINION study. *Annals of Oncology* 2021 32 Supplement 5 (S738-S739). <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2903411-6>
- [27] Poveda A, Lheureux S, Colombo N i wsp. Olaparib maintenance monotherapy for non-germline *BRCA1/2*-mutated (non-*gBRCAm*) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) patients (pts): phase IIIb OPINION interim analysis. *Journal of clinical oncology*, 2020, 38(15). https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6057
- [28] Poveda A, Lheureux S, Colombo N i wsp. Olaparib maintenance monotherapy for non-germline *BRCA1/2*-mutated (non-*gBRCAm*) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) patients (pts): Phase IIIb OPINION primary analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15 SUPPL. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5545
- [29] Poveda AM, Davidson R, Blakeley C, Milner A. OPINION: A single-arm, open-label, phase IIIb study of olaparib maintenance monotherapy in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC) and without germline *BRCA* mutations (non-*gBRCAm*). *Annals of Oncology* 2018 29 Supplement 8 (viii356-viii357) [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)49459-3/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)49459-3/pdf)
- [30] Poveda Velasco AM, Lheureux S, Colombo N i wsp. Maintenance olaparib monotherapy in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) without a germline *BRCA1/BRCA2* mutation (non-*gBRCAm*): Final overall survival

(OS) results from the OPINION trial. *Annals of Oncology* 2022 33 Supplement 7 (S790-).
<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2902510-8> (czerwiec 2023)

[31] Skof E, Bjurberg M, Rubio Pérez MJ i wsp. Efficacy and safety of maintenance olaparib by patient age in non-germline *BRCA*-mutated platinum-sensitive relapsed ovarian cancer in opinion. *International Journal of Gynecological Cancer* 2021 31: SUPPL 1 (A202-A203). https://ijgc.bmj.com/content/ijgc/31/Suppl_3/A202.full.pdf

[32] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03402841> (czerwiec 2023)

[33] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002767-17/CZ> (czerwiec 2023)

L-MOCA

[34] Gao Q, Zhu J, Z i wsp. Olaparib Maintenance Monotherapy in Asian Patients with Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer: Phase III Trial (L-MOCA). *Clin Cancer Res.* 2022 Jun 1;28(11):2278-2285. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3023.

[35] Gao Q.-L., Zhu J., Zhao W i wsp. L-MOCA: An open-label study of olaparib maintenance monotherapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15 SUPPL.
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e17526

[36] Ma D, Gao QL, Zhu J i wsp. Exploratory hrd and PD-L1 analysis of L-MOCA study: Olaparib maintenance monotherapy in Asian patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:16 Supplement 1 https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e17578

[37] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03534453> (czerwiec 2023)

ORZORA

[38] Pignata S, Oza AM, Hall G i wsp. Maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC) by somatic (s) or germline (g) *BRCA* and other homologous recombination repair (HRR) gene mutation status: Overall survival (OS) results from the ORZORA study. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:16 Supplement 1 https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5519

[39] Pignata S, Oza A, Hall G i wsp. ORZORA: Maintenance olaparib in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: outcomes by somatic and germline *BRCA* and other homologous recombination repair gene mutation status. *Gynecologic Oncology* 2021 162 Supplement 1 (S29-) <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0090825821007009>

[40] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02476968> (czerwiec 2023)

Pozostałe badania o niższej wiarygodności:

[41] Nakanishi K, Yamada T, Ishikawa G, Suzuki S. Beyond *BRCA* Status: Clinical Biomarkers May Predict Therapeutic Effects of Olaparib in Platinum-Sensitive Ovarian Cancer Recurrence. *Frontiers in Oncology* 2021 11 Article Number 697952

[42] Takahiro K, Shin N, Jongmyung P i wsp. A retrospective study of olaparib maintenance therapy for the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer in the real world. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2023 49:1 (410). doi: 10.1111/jog.15530

Porównanie pośrednie

[43] Sackeyfio A, Gill J, Hettle R., Siddiqui K i wsp. Comparative efficacy and safety of olaparib 400 mg capsules BID and niraparib 300 mg tablets QD as maintenance treatment after response to chemotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed non-germline *BRCA*-mutated ovarian cancer (PSROC). *Value in Health* 2017 20:9 (A412-)
[https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(17\)30421-7/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(17)30421-7/fulltext) (czerwiec 2023)

B. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:

[44] ChPL Olaparyb https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf

[45] EPAR Olaparyb https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lynparza-epar-medicine-overview_pl.pdf

[46] FDA ulotka https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/208558s023lbl.pdf

[47] Lareb <https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&atc=L01XK01&drug=LYNPARZA+%28OLAPARIB%29>
(czerwiec 2023)

[48] URPLWMiPB dotyczy nowej formy tabletek <https://urpl.gov.pl/pl/lynparza-olaparyb-ryzyko-b%C5%82%C4%99d%C3%B3w-medycznych-zwi%C4%85zane-z-now%C4%85-postaci%C4%85-farmaceutyczn%C4%85-leku-0> (czerwiec 2023)

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[49] <https://urpl.gov.pl/pl/informacja-dotycz%C4%85ca-planowanego-zaprzestania-wprowadzania-do-obrotu-leku-lynparza-olaparyb-50-mg> (czerwiec 2023)

[50] <https://urpl.gov.pl/pl/lynparza-olaparyb-ryzyko-b%C5%82%C4%99d%C3%B3w-medycznych-zwi%C4%85zane-z-now%C4%85-postaci%C4%85-farmaceutyczn%C4%85-leku-2> (czerwiec 2023)

Referencje nie spełniające kryteriów włączenia do zasadniczej części, ale zawierające elementy porównania bezpieczeństwa olaparybu i niraparybu w populacji pacjentek z rakiem jajnika

[51] Arend RC, O'Malley DM, Banerjee S i wsp. Utilization of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer: A Retrospective Cohort Study of US Healthcare Claims Data. *Adv Ther.* 2022;39(1):328-345.

[52] Eakin CM, Ewongwo A, Pendleton L i wsp. Real world experience of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor use in a community oncology practice. *Gynecologic oncology*, 2020; 59(1):112-117.

[53] Zhang D, Li S, Zhang X, Peng J i wsp. What predicts the clinical benefits of PARP inhibitors in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A real-world single-center retrospective cohort study from China. *Frontiers in Oncology* 2022 12 Article Number 955124.

[54] Ni J, Cheng X, Zhou R i wsp. Adverse Events as a Potential Clinical Marker of Antitumor Efficacy in Ovarian Cancer Patients Treated With Poly ADP-Ribose Polymerase Inhibitor. *Frontiers in Oncology* 2021 11 Article Number 724620.

[55] Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, i wsp. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-1284.

[56] Wang Y, Du D, Yang J i wsp. Pharmacist-led olaparib follow-up service for ambulatory ovarian cancer patients: A prospective study in a tertiary specialized cancer hospital in China. [In Process] *Frontiers in Pharmacology* 2022 13 Article Number 1037726. doi: 10.3389/fphar.2022.1037726

[57] Ghosh J, Das C, Gogia A i wsp. Safety and tolerability of olaparib in indian patients with ovarian cancer: the prospective, single-arm, phase 4 soli trial. *International Journal of Gynecological Cancer* 2022 32 (A137) Supplement 3. doi: 10.1136/ijgc-2022-igcs.307

[58] <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04330040> (czerwiec 2023)

C. Badania do porównania pośredniego z niraparybem

Badanie RCT NOVA niraparyb vs placebo

[59] Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J i wsp. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Dec 1;375(22):2154-2164.

[60] Mirza MR, Benigno B, Dørum A i wsp. Long-term safety in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo: Results from the phase III ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecol Oncol.* 2020;159(2):442-448.

[61] Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S i wsp. Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After a Partial Response to the Last Platinum-Based Chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2968-2973.

[62] Moore K, Chan JK, Alvarez Secord A i wsp. Effect of niraparib on cardiac repolarization in patients with platinum-sensitive, recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;83(4):717-726.

[63] Fabbro M, Moore KN, Dørum A i wsp. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in older patients (≥ 70 years) with recurrent ovarian cancer: Results from the ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecol Oncol.* 2019;152(3):560-567.

[64] Oza AM, Matulonis UA, Malander S i wsp. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1117-1125.

[65] Berek JS, Matulonis UA, Peen U i wsp. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1784-1792.

- [66] A randomized, double-blind phase 3 trial of maintenance therapy with niraparib vs placebo in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (ENGOT-OV16/NOVA trial). *Clinical advances in hematology & oncology*, **2016**, 14(12), 3-5.
- [67] Del Campo JM, Mirza MR, Berek JS i wsp. The successful phase 3 niraparib ENGOT-OV16/NOVA trial included a substantial number of patients with platinum resistant ovarian cancer (OC). *Journal of clinical oncology*, **2017**, 35(15).
- [68] Fabbro M, Moore KN, Dorum A i wsp. Safety and Efficacy of Niraparib in Elderly Patients (Pts) with Recurrent Ovarian Cancer (OC). *Annals of oncology*, **2017**, 28, v332-.
- [69] Lord R, Mirza MR, Woelber L i wsp. Safety and dose modification for patients with low body weight receiving niraparib in the ENGOT-OV16/NOVA phase III trial. *Gynecologic oncology*, **2018**, 149, 11-.
- [70] Matulonis U, Herrstedt J, Oza A i wsp. Engot-ov16/nova: a maintenance study with niraparib versus placebo in patients with platinum-sensitive ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer*, **2016**, 26, 19-20.
- [71] Matulonis U, Herrstedt J, Oza A i wsp. Long-term safety and secondary efficacy endpoints in the ENGOT-OV16/NOVA phase III trial of niraparib in recurrent ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, **2021**, 162, S24-S25.
- [72] Matulonis U, Mahner S, Wenham RM i wsp. A phase 3 randomized double-blind trial of maintenance with niraparib versus placebo in patients with platinum-sensitive ovarian cancer (ENGOT-OV16/NOVA trial). *Journal of clinical oncology*, **2014**, 32(15 SUPPL. 1).
- [73] Matulonis UA, Herrstedt J, Tinker A i wsp. Long-term benefit of niraparib treatment of recurrent ovarian cancer (OC). *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15 Supplement 1.
- [74] Matulonis UA, Walder L, Nottrup TJ i wsp. Niraparib Maintenance Treatment Improves Time Without Symptoms or Toxicity (TWIST) Versus Routine Surveillance in Recurrent Ovarian Cancer: a TWIST Analysis of the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *Journal of clinical oncology*, **2019**, JCO1900917-
- [75] Matulonis UA, Walder L, Nottrup TJ i wsp. Time without symptoms or toxicity in patients with recurrent ovarian cancer receiving niraparib maintenance treatment versus placebo: a TWIST analysis of the ENGOT24-OV16/NOVA trial. *Gynecologic oncology*, **2019**, 154, 2-.
- [76] Mirza M, Berek JS, Vergote I i wsp. Engot-ov16/nova: a phase 3 randomized double-blind trial of maintenance with PARP-inhibitor niraparib versus placebo in patients with platinum-sensitive ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer*, **2014**, 24(9 SUPPL. 4), 33-34
- [77] Mirza MR, Benigno B, Dorum A i wsp. Long-term safety of niraparib in patients with recurrent ovarian cancer (ROC): results from the ENGOT-OV16/NOVA trial. *International journal of gynecological cancer*, **2018**, 28, 21-22
- [78] Mirza MR, Monk BJ, Gil-Martin M i wsp. Efficacy of niraparib on progression-free survival (PFS) in patients (pts) with recurrent ovarian cancer (OC) with partial response (PR) to the last platinum-based chemotherapy. *Journal of clinical oncology*, **2017**, 35(15).
- [79] Mirza MR, Monk BJ, Oza A i wsp. A randomized, double-blind phase 3 trial of maintenance therapy with niraparib vs placebo in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (ENGOT-OV16/NOVA trial). *Annals of oncology*, **2016**, 27, vi568-.
- [80] Mirza RM, Dorum A, Benigno B i wsp. Long-term safety assessment of niraparib in patients with recurrent ovarian cancer: results from the ENGOT-OV16/NOVA trial. *International journal of gynecological cancer*, **2019**, 29, A15-A16.
- [81] Oza AM, Matulonis UA, Malander S i wsp. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer (OC) treated with niraparib: results from the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *Annals of oncology*, **2017**, Conference: 42nd ESMO Congress, ESMO 2017. Spain. 28(Supplement 5), v330.
- [82] Timms K, Neff C, Abkevich V i wsp. DNA repair deficiencies in ovarian cancer: genomic analysis of high grade serous ovarian tumors from the NOVA study. *European journal of cancer*. (var.pagings), **2015**, 51, S97-S98.
- [83] Wang J, Zhang Z-Y, Mirza MR i wsp. The exposure-response relationship of niraparib in patients with *gBRCA*mut and non-*gBRCA*mut: Results from the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *Annals of Oncology* 2017 28 Supplement 5 (v331-v332)
- [84] https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zejula-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [85] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01847274>

NORA niraparyb vs placebo, populacja chińska

- [86] Wu XH, Zhu Jq, Yin RT i wsp. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol*. 2021;32(4):512-521.
- [87] Efficacy of Niraparib Maintenance Therapy in Chinese Women With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer With and Without Secondary Cytoreductive Surgery: results From the NORA Trial. *Clinical advances in hematology & oncology*, **2021**, 19(8), 17-18.
- [88] Gao Y, Wu X, Zhu J i wsp. Efficacy and safety of niraparib maintenance treatment in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer after shorter or longer chemotherapy: a post hoc subgroup analysis. *International journal of gynecological cancer*, **2021**, 31(SUPPL 4), A10-A11.
- [89] Liu Z, Wu X, Zhu J i wsp. Dose modification for chinese patients on niraparib maintenance treatment for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A post hoc analysis. *International Journal of Gynecological Cancer* 2021 31:SUPPL 1 (A193-A194).
- [90] Wang J, Wu X, Zhu J i wsp. Safety assessment of niraparib individualized starting dose in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III NORA trial. *Journal of clinical oncology*, **2021**, 39(15 SUPPL).
- [91] Wu L, Wu X, Zhu J i wsp. Efficacy of niraparib maintenance therapy in Chinese women with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer with and without secondary cytoreductive surgery: results from the NORA trial. *Journal of clinical oncology*, **2021**, 39(15 SUPPL).
- [92] Wu X, Zhu J, Yin R i wsp. A prospective evaluation of tolerability of niraparib dosing based on baseline body weight (BW) and platelet (plt) count: blinded pooled interim safety data from the NORA study. *Annals of oncology*, **2019**, 30, v411-.
- [93] Wu X, Zhu J, Yin R i wsp. Efficacy and safety of niraparib in Chinese patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NORA) with individualized starting dose: a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Annals of oncology*, **2020**, 31, S1335-
- [94] Wu X, Zhu J, Yin R i wsp. Individualized starting dose of niraparib in Chinese patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (PSROC): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial (NORA). *Annals of oncology*, **2020**, 31, S1160-S1161.
- [95] Yin R, Wu X, Zhu J i wsp. Evaluation of treatment response to niraparib in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer and measurable lesions at baseline: a sub-analysis of the phase III NORA trial. *Gynecologic oncology*, **2021**, 162, S154-S155.
- [96] Wu X, Zhu J, Yin R, Yang J i wsp. Overall survival of niraparib with individualized starting dose as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer adjusted for subsequent PARPi use in placebo group: Results from an ad hoc interim analysis for the phase III NORA study. *ESMO Open* 2023 8:1 Article Number 100815 Supplement 1. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.100815
- [97] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705156> (czerwiec 2023)

D. Przeglądy systematyczne

- [98] Wang H, Wu M, Liu H i wsp. Comparison of the Efficacy and Safety of PARP Inhibitors as a Monotherapy for Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: A Network Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology* 2021 11 Article Number 785102
- [99] Stemmer A, Shafran I, Stemmer SM, Tsoref D. Comparison of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (parpis) as maintenance therapy for platinum-sensitive ovarian cancer: Systematic review and network meta-analysis. *Cancers* 2020 12:10 (1-12) Article Number 3026.
- [100] Xu Y, Ding L, Tian Y i wsp. Comparative Efficacy and Safety of PARP Inhibitors as Maintenance Therapy in Platinum Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: A Network Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology* 2020 10 Article Number 573801. Supplement: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.573801/full#supplementary-material>
- [101] Luo J, Ou S, Wei H i wsp. Comparative Efficacy and Safety of Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in Patients With Ovarian Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology* 2022 12 Article Number 815265.

- [102] Wang Y, Cai Y, Wang Q. Efficacy and safety of olaparib in the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gynaecological Oncology* 2022 43:3 (46-52).
- [103] Yang Y, Du N, Xie L i wsp. The efficacy and safety of the addition of poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors to therapy for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology* (2020) 18:151. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7335450/> (listopad 2022)
- [104] Gao L, Chen R, Li T i wsp. Quantitative Analysis of the Efficacy of PARP Inhibitors as Maintenance Therapy in Recurrent Ovarian Cancer. *Frontiers in Pharmacology* 2021 12 Article Number 771836
- [105] Chen Q, Li X, Zhang Z, Wu T. Systematic Review of Olaparib in the Treatment of Recurrent Platinum Sensitive Ovarian Cancer. *Frontiers in Oncology* 2022 12 Article Number 858826
- [106] Lau CH, Seow KM, Chen KH i wsp. The Molecular Mechanisms of Actions, Effects, and Clinical Implications of PARP Inhibitors in Epithelial Ovarian Cancers: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8125.
- [107] Heo YA, Dhillon S. Olaparib Tablet: A Review in Ovarian Cancer Maintenance Therapy. *Target Oncol.* 2018 Dec;13(6):801-808.
- [108] Mittica G, Ghisoni E, Giannone G i wsp. PARP inhibitors in ovarian cancer. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery* 2018 13:4 (392-410)
- [109] Wang L, Wang Q, Xu Y i wsp. Advances in the Treatment of Ovarian Cancer Using PARP Inhibitors and the Underlying Mechanism of Resistance. *Curr Drug Targets.* 2020;21(2):167-178.

E. Badania w toku

- [110] MITO31 <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000617-20/IT> (czerwiec 2023)
- [111] MITO 31 <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04091204> (czerwiec 2023)
- [112] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04699006> (czerwiec 2023)
- [113] OSCA <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02262273> (czerwiec 2023)
- [114] BREIZH-PARPi <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04573933> (czerwiec 2023)
- [115] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505307> (czerwiec 2023)
- [116] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03079687> (czerwiec 2023)
- [117] GINECO-OV-237 - RETROLA <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04152941> (czerwiec 2023)

F. Wykluczone badania pierwotne

Badanie NRG-GY004 - nieodpowiedni moment terapii – nie podają, że to leczenie podtrzymujące – prawdopodobnie indukcyjne

- [118] Liu JF, Brady MF, Matulonis UA i wsp. Olaparib With or Without Cediranib Versus Platinum-Based Chemotherapy in Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian Cancer (NRG-GY004): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(19):2138-2147.

Do badania włączono pacjentów leczonych olaparybem w ramach aktywnego leczenia, oraz terapii podtrzymującej po I linii leczenia lub w raku nawrotowym; w przypadku raka nawrotowego 35% chorych miało *BRCAwt* a 30% nieznaną status mutacji *BRCA*, niemniej jednak wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono w populacji ogólnej, bez wyodrębnienia danych dla subpopulacji z *BRCAwt* czy z nieznanym statusem mutacji *BRCA*

- [119] Zheng H, Gao Y, Guo H i wsp. Real-world Experience of Olaparib Treatment in Patients with Ovarian Cancer: a Chinese Multicenter Study. *Molecular cancer therapeutics*, 2021, 20 (9), 1735-1742.

Notatka do włączonego badania STUDY-19, niezawierająca nowszych danych niż przedstawione we włączonych referencjach

- [120] Ledermann J, Harter P, Gourley C i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by *BRCA* status in a randomised phase 2 trial. *Obstetrical & gynecological survey*, 2015, 69(10), 594-596.

Nieodpowiednia populacja – pacjenci wcześniej leczeni PARP

- [121] Essel KG, Behbakht K, Lai T i wsp. PARPi after PARPi in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol Rep.* 2021;35:100699.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[122] Redondo A, Follana P, Scambia G i wsp. Maintenance olaparib rechallenge in patients with ovarian cancer previously treated with a parp inhibitor: patient-reported outcomes from the phase iiib OREO/ENGOT-OV38 trial. International Journal of Gynecological Cancer 2022 32 (A15) Supplement 3. doi: 10.1136/ijgc-2022-igcs.27

Badanie CLIO/BGOG-ov10 – olaparyb vs chemioterapia wybrana przez lekarza - nieodpowiedni moment terapii – nie podają, że to leczenie podtrzymujące – prawdopodobnie indukcyjne

[123] Vanderstichele A, Loverix L, Busschaert P i wsp. Randomized CLIO/BGOG-ov10 trial of olaparib monotherapy versus physician's choice chemotherapy in relapsed ovarian cancer. Gynecologic oncology, 2022, 165(1), 14-22.

[124] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005838-22/BE>

Porównanie aspektów związanych z bezpieczeństwem różnych PARPi, w różnych wskazaniach – jedynie w postaci abstraktu, brak wyodrębnienia danych we wnioskowanej populacji

[125] Gajra A, Zettler ME, Klink J, Feinberg B. Acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome (AML/MDS) associated with PARP inhibitors: A real-world analysis. Blood 2020 136:SUPPL 1 (19-)

Nieodpowiednia populacja – badanie jednoramienne, tylko 21% nie miało mutacji *BRCA*, a wyniki podane w populacji ogólnej

[126] Ngu SF, Tse KY, Chu M i wsp. Olaparib dose re-escalation in ovarian cancer patients who experienced severe and/or uncommon adverse events: A case series. Asia Pac J Clin Oncol. 2021 Apr;17 Suppl 3:3-11.

RCT, porównanie olaparyb vs olaparyb+cediranib, bez szkodliwych mutacji *BRCA1/2*, ale nie podają, że w leczeniu podtrzymującym; porównanie olaparybu z nieodpowiednim komparatorem

[127] Liu JF, Barry WT, Birrer M i wsp. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. The lancet. Oncology, 2014, 15(11), 1207-1214.

[128] Liu JF, Barry WT, Birrer M i wsp. Overall survival and updated progression-free survival outcomes in a randomized phase II study of combination cediranib and olaparib versus olaparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology, 2019, 30(4), 551-557.

[129] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01116648>

Badanie kohortowe, dane w subpopulacji pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika bez znanych mutacji *BRCA*, ale brak danych na temat platynowrażliwości czy jak również czy było to leczenie podtrzymujące

[130] Gelmon, KA, Tischkowitz M, Mackay, H i wsp. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. The Lancet Oncology, 2011; 12(9), 852–861.

[131] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00679783>

Nieodpowiedni projekt: najpierw olaparyb+CTH i olaparyb w podtrzymaniu vs sama CTH

[132] AM Oza, D Cibula, A Oaknin i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC) and stable disease (SD) following platinum-based chemotherapy. Annals of oncology, 2018, 29, viii340-

[133] Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO, i wsp. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015 Jan;16(1):87-97.

Nieodpowiednia populacja – różne nowotwory, brak raka jajnika, jajowodu czy otrzewnej

[134] Yamamoto N, Nokihara H, Yamada Y i wsp. A Phase I, dose-finding and pharmacokinetic study of olaparib (AZD2281) in Japanese patients with advanced solid tumors. Cancer Sci. 2012;103(3):504-9.

Obserwacyjne, Chiny, olaparyb 300 mg (tabletki) lub 400 mg (kapsułki), dostępne wyniki w subpopulacji z wt.*BRCA*, ale większość (78%) pacjentów nie w ramach leczenia podtrzymującego, tylko aktywnego

[135] Cao Y, Chen H, Huang Y i wsp. Real-world clinical outcomes of olaparib therapy in Chinese patients with advanced serous ovarian cancer treated in Macau. Cancer Rep (Hoboken). 2019;2(5):e1180.

Brak wyodrębnionych wyników dla olaparybu w interesującej nas populacji

[136] Monberg MJ, Hall JP, Moon R i wsp. *BRCA* screening, treatment patterns and response among patients with ovarian cancer in the second line treatment setting: results from a real world survey. European Journal of Gynaecological Oncology 2022 43:2 (202-212).

Abstrakt, nieodpowiedni schemat/moment leczenia olaparybem

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[137] Kanjanapan Y, Lheureux S, May T i wsp. Phase II open-label randomized multi-centre study of neoadjuvant olaparib in patients (pts) with platinum sensitive (PS) relapsed high grade serous ovarian cancer (OC): the NEO trial. *Journal of clinical oncology*, 2017, 35(15).

[138] Koutaro S, Takahiro S, Tetsuro T i wsp. Experience of treatment by Olaparib for platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2023 49:1 (410). doi: 10.1111/jog.15530

Brak danych na temat statusu *BRCA1/2*, brak danych na temat platynowrażliwości włączonych pacjentów

[139] Zhang H, Zhang Y. Olaparib and paclitaxel in combination with carboplatin in treatment of ovarian cancer: influence on disease control. *American Journal of Translational Research* 2022 14:1 (468-475).

[140] Shun E, Shogo S, Eifumi H i wsp. Comparison of the toxicity between olaparib and niraparib for the treatment of the patients with ovarian, fallopian, and peritoneal cancer : A single-institution retrospective analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2023 49:1 (410). doi: 10.1111/jog.15530

[141] Shinichi O, Etsuko F, Yumi H i wsp. Bevacizumab may improve outcomes on the subsequent treatment after progression of olaparib maintenance in patients with platinum sensitive recurrent ovarian cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2023 49:1 (412). doi: 10.1111/jog.15530

[142] Low S, Crearie C, Brown J i wsp. Tolerability and toxicity of parp inhibitors in women with epithelial ovarian cancer - a real world comparison between older and younger women. *International Journal of Gynecological Cancer* 2022 32 (A158) Supplement 3. doi: 10.1136/ijgc-2022-igcs.356

Nieodpowiednia populacja (<30% stosowało olaparyb w ramach terapii podtrzymującej po 2 linii leczenia), większość wyników łącznie dla olaparybu i niraparybu

[143] Ni J, Guo W, Zhao Q i wsp. Homologous Recombination Deficiency Associated With Response to Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer Patients: The First Real-World Evidence From China. *Frontiers in Oncology* 2021 11 Article Number 746571, NCT050444091

Analiza wyników z kilku badań, nie oparta na przeglądzie systematycznym

[144] Dockery LE, Tew WP, Ding K, Moore KN. Tolerance and toxicity of the PARP inhibitor olaparib in older women with epithelial ovarian cancer *Gynecologic oncology*, 2017, 147(3), 509-513.

Populacja mieszana, różne nowotwory, pacjenci z mutacjami patogennymi i niepatogennymi, brak wyodrębnienia wyników w interesującej nas populacji

[145] Chevrier S, Richard C, Collot T i wsp. An algorithm combining patient performance status, second hit analysis, provean and dann prediction tools could foretell sensitization to parp inhibitors in digestive, skin, ovarian and breast cancers. *Cancers* 2021 13:13 Article Number 3113

ICNO9 badanie w toku – olaparyb vs olaparyb+cediranib, rak nawrotowy, platynowrażliwy, włączane niezależnie od statusu *BRCA*, wyniki będą podane w zależności od statusu *BRCA1*, ale nieodpowiedni komparator

[146] Elyashiv O, Ledermann J, Parmar G i wsp. ICON 9 - An international phase III randomized study to evaluate the efficacy of maintenance therapy with olaparib and cediranib or olaparib alone in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer following a response to platinum-based chemotherapy. *International journal of gynecological cancer*, 2021, 31(1), 134-138.

[147] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03278717> (czerwiec 2023)

Badanie przedwcześnie przerwane, nie zrekrutowano żadnego pacjenta

[148] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02392676> (czerwiec 2023)

Badanie w toku, nieodpowiedni komparator

[149] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04742075> (czerwiec 2023)

[150] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04034927> (czerwiec 2023)

Brak danych na temat statusu mutacji *BRCA*, elementy porównania olaparybu z niraparybem, ale tylko abstrakt konferencyjny

[151] Saiz A, Bunner S, Engel-Nitz N i wsp. Duration of treatment, treatment adherence, and treatment discontinuations associated with second-line PARP inhibitor or bevacizumab maintenance regimens for recurrent ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2022 165 Supplement 1 (S18-)

- [152] Barber E, Saiz A, Bunner S i wsp. Duration of treatment, treatment adherence, and treatment discontinuations associated with second-line PARP inhibitor or bevacizumab maintenance regimens for recurrent ovarian cancer (338). *Gynecologic Oncology* 2022 166 Supplement 1 (S174-)
- [153] O'Malley DM, Arend RC, Alam N i wsp. Real-world use, tolerability, and dose modifications of PARP inhibitors in ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:16 Supplement 1
- [154] Dawood S, Brzozowski K. Use of PARPi among patients with advanced ovarian cancer: Results from a real-world database. *Annals of Oncology* 2021 32 Supplement 5 (S740-S741)
- [155] Liang C, Leung A, Lee CS i wsp. Retrospective analysis of ovarian cancer patients treated with PARP inhibitors. *JACCP Journal of the American College of Clinical Pharmacy* 2021 4:9 (1231-)
- [156] Liang C, Leung A, Lee CS i wsp. Retrospective analysis of ovarian cancer patients treated with PARP inhibitors. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15 SUPPL.
- [157] Arend R, O'Malley D, Banerjee S i wsp. Comparative tolerability and dose modifications of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer: a retrospective cohort study of US healthcare claims data. *Gynecologic Oncology* 2021 162 Supplement 1 (S116-).
- [158] Eakin C, Ewongwo A, Pendleton L i wsp. Real-world experience of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor use in a community oncology practice: The clinical and financial burden. *Gynecologic Oncology* 2020 159 Supplement 1 (139-)
- [159] Perhanidis J, Thaker PH, McBride A i wsp. PCN239 REAL WORLD AVERAGE DOSE OF PARP INHIBITORS USED AS MAINTENANCE THERAPY FOR PLATINUM SENSITIVE RECURRENT OVARIAN CANCER Value in Health 2020 23 Supplement 1 (S65-).
- [160] Azmi S, Barnes G, Xuan D, Tang B. Health Related Quality of Life (HRQoL) Review in Patients with Ovarian Cancer: A Systematic Literature Review (SLR). *Value in Health* 2021 24 Supplement 1 (S61-).
- [161] Kommoju UJ, Dasari A, Behera A, i wsp. INDIRECT COMPARISON OF PARP INHIBITORS IN OVARIAN CANCER: NETWORK META-ANALYSIS. *Value in Health* 2019 22 Supplement 3 (S445-).
- Nieodpowiedni komparator i populacja (relacja kapsułek do tabletek), abstrakty
- [162] Banerjee S, Ledermann J, Matulonis U i wsp. Management of nausea and vomiting during treatment with the capsule (CAP) and tablet (TAB) formulations of the PARP inhibitor olaparib. *European Journal of Cancer* 2015 51 SUPPL. 3 (S550-)
- [163] Banerjee S, Sawyer W, McLaurin K i wsp. Retrospective observational study of adverse events (AEs) in women with ovarian cancer (OC) switching from olaparib capsules to tablets: U.S. health care claims database study. *Gynecologic Oncology* 2020 159 Supplement 1 (96-)
- Znaczne dysproporcje w odsetku pacjentek w mutacjami *BRCA* leczonych olaparybem a niraparybem, wyniki przedstawione w populacji ogólnej, bez podziału na status mutacji *BRCA* dla każdego z leków, tylko abstrakt konferencyjny
- [164] Nagy B, Morgan RD, Jayson GC i wsp. Comparison of toxicities of PARP inhibitors used in gynaecological cancers observed at a large cancer centre. *Annals of Oncology* 2020 31 Supplement 4 (S621-)
- Brak danych na temat statusu mutacji *BRCA* u pacjentów leczonych olaparybem, podczas gdy niraparyb był stosowany w populacji bez mutacji *BRCA*, elementy porównania olaparybu z niraparybem, ale tylko abstrakt konferencyjny
- [165] Rubio Calvo D, Tejedor Tejada E, Martinez Velasco E i wsp. ARE POLY (ADP-RIBOSE) POLYMERASE INHIBITORS WELL TOLERATED BY OUR PATIENTS? A SAFETY STUDY IN REAL-WORD PRACTICE. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2022 29:SUPPL 1 (A141-)
- [166] Oliveira I, Mira B, Fragoso S i wsp. Recurrent ovarian cancer: maintenance treatment with PARP inhibitors in clinical practice. *Gynecologic Oncology* 2021 162 Supplement 1 (S259-S260)
- Abstrakt, brak wyników liczbowych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania olaparybu we wnioskowanej populacji, tj. bez mutacji *BRCA*
- [167] Peng Y, Xie Q, Xu G, Zhang B. The correlation of homologous recombination deficiency status with and Olaparib efficacy in Chinese ovarian cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:16 Supplement 1.
- [168] Tetsuya K, Taisuke M, Yosuke T i wsp. Efficacy of maintenance therapy with olaparib in patients with platinum-sensitive ovarian cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2021 47:8 (2894-2895).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Wyniki dla olaparybu przedstawione jedynie w populacji pacjentek z mutacją *BRCA*, elementy porównania olaparybu z niraparybem, ale w postaci abstraktu, brak danych na temat status mutacji *BRCA* u pacjentek leczonych niraparybem

[169] Ebrahimjee T, Agarwal R. Retrospective analysis comparing the tolerability of PARP inhibitors at Northampton General Hospital. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 2022 28:2 SUPPL (23-24).

[170] Pinilla Rello A, Navarro Aznarez H, Magallón Martínez A i wsp. Olaparib and niraparib safety profile in the clinical practice of a tertiary-level hospital. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2019 26 Supplement 1 (A227-A228)

Badanie LIGHT – nie ma informacji, że olaparyb był stosowany w leczeniu podtrzymującym, ani jaka była wymagana odpowiedź na ostatnią CTH opartą na platynie, raczej olaparyb stosowany jako indukcja remisji

[171] Cadoo K, Simpkins F, Mathews C i wsp. Olaparib treatment for platinum-sensitive relapsed ovarian cancer by *BRCA* mutation and homologous recombination deficiency status: Phase II LIGHT study primary analysis. *Gynecol Oncol.* 2022;166(3):425-431.

[172] Cadoo K, Simpkins F, Mathews C i wsp. Olaparib treatment in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer by *BRCA* mutation and homologous recombination deficiency status: secondary safety results from the phase II LIGHT study. *Gynecologic Oncology* 2021 162 Supplement 1 (S67-S68).

[173] Cadoo KA, Aghajanian C, Fraser C i wsp. A phase 2 study to assess olaparib by homologous recombination deficiency status in patients with platinum-sensitive, relapsed, ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15 Supplement 1.

[174] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02983799>

[175] Cadoo KA, Simpkins F, Mathews CA i wsp. Olaparib treatment in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed (PSR) ovarian cancer (OC) by *BRCA* mutation (*BRCAm*) and homologous recombination deficiency (HRD) status: Phase II LIGHT study. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15

[176] Cadoo K, Simpkins F, Mathews C i wsp. Olaparib treatment in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer by *BRCA* mutation and homologous recombination deficiency status: secondary efficacy results from the phase II LIGHT study. *Gynecologic Oncology* 2021 162 Supplement 1 (S217-)

[177] Mathews CA, Simpkins F, Cadoo KA i wsp. Olaparib treatment (Tx) in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) by *BRCA* mutation (*BRCAm*) and homologous recombination deficiency (HRD) status: Overall survival (OS) results from the phase II LIGHT study. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15 SUPPL

Pacjenci leczeni olaparybem mieli mutacje *BRCA* (nieodpowiednia populacja) a pacjenci niraparybem – *BRCA* typu dzikiego

[178] Moreira I, Ferreira M, Lopes AR i wsp. Parp inhibitors maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: A comprehensive cancer centre's experience. *International Journal of Gynecological Cancer* 2021 31:SUPPL 1 (A239-).

Relacja tabletki vs kapsułki – badanie C-PATROL – nieodpowiednie porównanie i populacja, opublikowane jedynie w postaci abstraktów, populacja pacjentek z mutacjami *BRCA*

[179] Marmé F, Hilpert F, Welslau M i wsp. Interim results of the non-interventional C-PATROL study: Real-world treatment data from patients who switched from olaparib capsules to tablets. *Gynecologic Oncology* 2020 159 Supplement 1 (119-120)

[180] Grabowski JP, Marme F, Hilpert F i wsp. Olaparib routine clinical practice in Germany-interim results of the non-interventional c-patrol study with a focus on patients who switched from the olaparib capsule to the tablet formulation. *Oncology Research and Treatment* 2020 43 Supplement 1 (88-)

[181] Sehoul J, Hilpert F, Welslau M i wsp. Olaparib in German routine clinical practice-Interim results of the non-interventional study C-PATROL. *Oncology Research and Treatment* 2017 40 Supplement 3 (89-)

[182] Sehoul J, Hilpert F, Welslau M i wsp. Olaparib routine clinical practice in Germany - Interim results of the non-interventional C-PATROL study reflecting routine *BRCA* mutational testing. *Oncology Research and Treatment* 2018 41 Supplement 1 (87)

[183] Marme F, Hilpert F, Welslau M i wsp. Olaparib in German routine clinical practice: Updated interim results of the noninterventional study C-PATROL. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15 Supplement 1.

[184] Marmé F, Hilpert F, Welslau M i wsp. Results of the 3rd interim analysis of C-PATROL: A non-interventional study on olaparib in German routine clinical practice. *International Journal of Gynecological Cancer* 2019 29 Supplement 4 (A144-).

[185] Sehoul J, Hilpert F, Welslau MK i wsp. Results of the 3rd interim analysis of C-Patrol: A non-interventional study on olaparib in German routine clinical practice. *Annals of Oncology* 2019 30 Supplement 5 (v412-)

- [186] Marmé F, Hilpert F, Welslau M i wsp. Results of the second interim analysis of C-PATROL: A non-interventional study on olaparib within German routine clinical practice. *Gynecologic Oncology* 2019 154 Supplement 1 (250-251).
- [187] Marme F, Sehouli J, Welslau M i wsp. Olaparib in German routine clinical practice-interim results of the non-interventional study C-PATROL. *International Journal of Gynecological Cancer* 2017 27 Supplement 4 (510-)
- [188] Grabowski JP, Sehouli J, Hilpert F i wsp. Olaparib in German routine clinical practice - Updated interim results of the non-interventional study C-PATROL. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2018 78:10
- [189] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02503436> (PATROL)
- Brak możliwości wykorzystania badania do porównania pośredniego z uwagi na nieodpowiednią linię leczenia niraparybu
- [190] González-Martín A, Pothuri B, Vergote I i wsp. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391-2402.
- Różne linie leczenia, większość pacjentów w ramieniu olaparybu miała mutacje BRCA, brak wyników w subpopulacji BRCAwt
- [191] Wang D, Liu H, Yu S i wsp. Real-world applications of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors for ovarian cancer: A single-center study in China. *Annals of Oncology* 2022 33 (S1509-S1510) Supplement 9. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.226
- Badanie biorównoważności pomiędzy lekiem generycznym a produktem leczniczym Lynparza®
- [192] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/01/048868> (czerwiec 2023)
- [193] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05860530> (czerwiec 2023)
- [194] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/01/048872> (czerwiec 2023)
- [195] <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/04/051731> (czerwiec 2023)

G. Wykluczone opracowania wtórne

Opracowanie wtórne nie oparte na przeglądzie systematycznym

- [196] Xu Q, Li Z. Update on Poly ADP-Ribose Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer With Non-*BRCA* Mutations. *Front Pharmacol*. 2021 Nov 29;12:743073.
- [197] Vanacker H, Harter P, Labidi-Galy, SI i wsp. PARP-inhibitors in epithelial ovarian cancer: Actual positioning and future expectations. *Cancer Treatment Reviews* 2021, 99, 102255.
- [198] Alvarez Secord A, O'Malley DM, Sood AK i wsp. Rationale for combination PARP inhibitor and antiangiogenic treatment in advanced epithelial ovarian cancer: A review. *Gynecologic Oncology* 2021, 162(2), 482–495.
- [199] Valabrega G, Scotto G, Tuninetti V i wsp. Differences in PARP Inhibitors for the Treatment of Ovarian Cancer: Mechanisms of Action, Pharmacology, Safety, and Efficacy. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 19;22(8):4203.
- [200] Della Corte L, Foreste V, Di Filippo C i wsp. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) as target for the treatment of epithelial ovarian cancer: what to know. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2021, 30(5), 543–554.
- [201] Ray-Coquard I, Raza Mirza M, Pignata S i wsp. Therapeutic options following second-line platinum-based chemotherapy in patients with recurrent ovarian cancer: Comparison of active surveillance and maintenance treatment. *Cancer Treat Rev*. 2020 Nov;90:102107.
- [202] Washington C.R., Richardson D.L., Moore K.N. Olaparib in the treatment of ovarian cancer. *Future Oncology* 2019 15:30 (3435-3449)
- [203] Arend, R., Westin, S. N., & Coleman, R. (2020). Decision analysis for secondline maintenance treatment of platinum sensitive recurrent ovarian cancer: a review. *International Journal of Gynecologic Cancer*, ijgc–2019–001041. doi:10.1136/ijgc-2019-001041
- [204] Washington C., Gunderson C.C., Moore K.N. Update in the use and evaluation of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in epithelial ovarian cancer: Current and pending clinical research. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2019 31:1 (4-11)
- [205] Lauren Montemorano, Michelle Ds Lightfoot, Kristin Bixel. Role of Olaparib as Maintenance Treatment for Ovarian Cancer: The Evidence to Date. *Onco Targets Ther*. 2019 Dec 27;12:11497-11506.
- [206] Hennes, E. R., Dow-Hillgartner, E. N., Bergsbaken i wsp . PARP-inhibitor potpourri: A comparative review of class safety, efficacy, and cost. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2020 Apr;26(3):718-729.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- [207] Sudeep Gupta, Shona Nag, Shyam Aggarwal i wsp. Maintenance therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: current therapies and future perspectives - a review. *J Ovarian Res.* 2019 Nov 4;12(1):103.
- [208] Boussios S, Karihtala P, Moschetta M, i wsp. Combined strategies with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer: A literature review. *Diagnostics (Basel).* 2019 Sep; 9(3): 87.
- [209] Jonathan A Ledermann, Eric Pujade-Lauraine. Olaparib as maintenance treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2019 May 22;11:1758835919849753.
- [210] M R Mirza, S Pignata, J A Ledermann. Latest clinical evidence and further development of PARP inhibitors in ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2018 Jun 1;29(6):1366-1376.
- [211] Kamel, D., Gray, C., Walia, J. S., & Kumar, V. (2018). PARP Inhibitor Drugs in the Treatment of Breast, Ovarian, Prostate and Pancreatic Cancers: An Update of Clinical Trials. *Current Drug Targets*, 19(1).
- [212] Baert T, Ferrero A, Sehouli J, i wsp. The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited. *Ann Oncol.* 2021 Jun;32(6):710-725.
- [213] Maiorano BA, Maiorano MFP, Maiello E. Olaparib and advanced ovarian cancer: Summary of the past and looking into the future. [In Process] *Frontiers in Pharmacology* 2023 14 Article Number 1162665. doi: 10.3389/fphar.2023.1162665
- Zbyt mało danych pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny
- [214] Lee EK, Matulonis JA. Emerging drugs for the treatment of ovarian cancer: a focused review of PARP inhibitors. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 2020; 1–23.
- Przeгляд systematyczny opublikowany jedynie w postaci abstraktu
- [215] Htut T, Ball S, Swarup S i wsp. Risk of secondary hematologic malignancies in patients with ovarian cancer treated with PARP inhibitors: A combined metaanalysis of seven phase III randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15
- Opracowanie wtórne w postaci abstraktu, nie oparte na przeglądzie systematycznym
- [216] Fisher M, Guy H, Walder L. Estimating the mean progression-free survival of niraparib, olaparib and rucaparib compared to routine surveillance for the maintenance treatment of adult patients with recurrent ovarian cancer without a *brca* mutation. *Value in Health* 2018 21 Supplement 3 (S21-).
- Przeгляд systematyczny, w którym wymieniono badanie STUDY-19, ale nie omówiono jego wyników
- [217] Jesus M, Morgado M, Duarte AP. PARP inhibitors: clinical relevance and the role of multidisciplinary cancer teams on drug safety . *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(4):541-551.
- Brak wyodrębnienia wyników dla olaparybu w rozpatrywanym wskazaniu
- [218] Liu Y, Meng J, Wang G i wsp. Risk of selected gastrointestinal toxicities associated with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis of published trials . *Drug Des Devel Ther .* 2018 Sep 17;12:3013-3019. doi: 10.2147/DDDT.S164553. eCollection 2018.
- [219] Skelin M, Šarčević D, Lešin Gačina D i wsp. The effect of PARP inhibitors in homologous recombination proficient ovarian cancer: meta-analysis. *J Chemother.* 2023 Apr;35(2):150-157. doi: 10.1080/1120009X.2022.2073161. Epub 2022 May 13. PMID: 35550005.
- Różne wskazania, różne linie leczenia, różne komparatory (ale brak porównania z innymi PARPi), brak wyodrębnienia danych w rozpatrywanym wskazaniu
- [220] Zhou Y , Zhao S, Wu T, Zhang H. Comparison of Adverse Reactions Caused by Olaparib for Different Indications . *Front Pharmacol .* 2022 Jul 13;13:968163. doi: 10.3389/fphar.2022.968163. eCollection 2022.
- Różne linie leczenia, różne stadia raka, brak wyodrębnienia wyników dla olaparybu
- [221] Jiang Y, Zhao J, Zhang L i wsp. Evaluation of the Efficacy and Safety of PARP Inhibitors in Advanced-Stage Epithelial Ovarian Cancer. *Frontiers in Oncology* 2020 10 Article Number 954
- Nieodpowiednia interwencja i populacja
- [222] Ren N, Zhang L, Yu J i wsp. Efficacy and Safety of PARP Inhibitor Combination Therapy in Recurrent Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology* 2021 11 Article Number 638295.
- Nieodpowiednia populacja – tylko pacjentki z mutacjami *BRCA* lub brak wyodrębnionych danych dla subpopulacji *BRCAwt*

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[223] Gong H, Nie D, Huang Y, Li Z. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor regimens for ovarian cancer in phase III randomized controlled trials: a network meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Oct;30(10):1576-1582.

[224] Yang Y, Yang X, Li H i wsp. Efficacy and safety of olaparib in advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2023 Dec;43(1):2151883. doi: 10.1080/01443615.2022.2151883. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36484513

Brak wyodrębnionych wyników dla olaparybu, brak porównania z komparatorem, różne linie leczenia, różne schematy terapeutyczne (mono, terapia skojarzona)

[225] Ruscito I, Bellati F, Ray-Coquard I i wsp. Incorporating Parp-inhibitors in Primary and Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-analysis of 12 phase II/III randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev*. 2020 Jul;87:102040.

Brak wyodrębnionych wyników dla olaparybu

[226] Tattersall A, Ryan N, Wiggins AJ i wsp. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 2. Art. No.: CD007929.

[227] Jiang Y, Zhao J, Zhang L i wsp. Evaluation of the Efficacy and Safety of PARP Inhibitors in Advanced-Stage Epithelial Ovarian Cancer. *Front Oncol*. 2020;10:954.

Meta-analiza tylko dla olaparybu, brak porównania wyodrębnienia danych dla zastosowania olaparybu we wnioskowanym wskazaniu

[228] Zhou Y, Zhao S, Wu T, Zhang H. Comparison of Adverse Reactions Caused by Olaparib for Different Indications. *Frontiers in Pharmacology* 2022 13 Article Number 968163

[229] Guo XX, Wu HL, Shi HY i wsp. The efficacy and safety of olaparib in the treatment of cancers: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Management and Research* 2018 10 (2553-2562)

Przegląd z meta-analizą, ale brak wyodrębnienie wyników dla olaparybu we wnioskowanym wskazaniu

[230] Ruiz-Schutz VC, Gomes LM, Mariano RC i wsp. 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;141:163-173.

Tylko protokół do planowanego przeglądu

[231] Hu Q, Kang W, Wu Q i wsp. Role of maintenance strategies in advanced epithelial ovarian cancer: A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis protocol. *BMJ Open* 2021 11:12 Article Number e051037

Brak porównania olaparybu z interesującymi nas komparatorami, różne nowotwory, różne linie leczenia

[232] 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.

Przegląd systematyczny ale brak uwzględnienia badań dotyczących zastosowania olaparybu we wnioskowanym wskazaniu

[233] Borrelli EP, McGladrigan CG. Real-world evidence of poly ADP-ribose polymerase inhibitors in the treatment of ovarian cancer: A systematic literature review. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(8):1977-1986.

[234] Christine Walsh. Targeted therapy for ovarian cancer: the rapidly evolving landscape of PARP inhibitor use. *Minerva Ginecol*. 2018 Apr;70(2):150-170.

[235] Cancanelli L., Mengato D., Di Spazio L i wsp. Evaluation of maintenance treatment with PARP inhibitors in ovarian carcinoma patients responding to platinum therapy: Use of restricted mean survival time as an index of efficacy. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2022 60:1 (32-35)

Przegląd z meta-analizą, ale brak wyodrębnienia danych dla olaparybu we wnioskowanym wskazaniu, meta-analiza przeprowadzona dla kilku PARP jednocześnie

[236] Lee CK, Friedlander ML, Tjokrowidjaja A i wsp. Molecular and clinical predictors of improvement in progression-free survival with maintenance PARP inhibitor therapy in women with platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Cancer*. 2021;127(14):2432-2441.

W opracowaniu uwzględniono jedynie badanie dla olaparybu, w którym był stosowany w raku nowo rozpoznanym i w skojarzeniu z bewacyzumabem

[237] Skelin M, Šarčević D, Lešin Gaćina D i wsp. The effect of PARP inhibitors in homologous recombination proficient ovarian cancer: meta-analysis. *J Chemother*. 2022 May 13;1-8. doi: 10.1080/1120009X.2022.2073161. Online ahead of print.

H. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [238] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (czerwiec 2023)
- [239] Wytyczne Cochrane Collaboration, <https://www.cochrane.org/>. (czerwiec 2023).
- [240] Proponowany zmodyfikowany program lekowy B.50 z uwzględnieniem wnioskowanego wskazania dla olaparybu.
- [241] Collaboration Cochrane. Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [242] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (czerwiec 2023)
- [243] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) dla olaparybu opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.
- [244] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Med Prakt. 2008.
- [245] ChPL Lynparza dla postaci kapsułkowej https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161021136129/anx_136129_pl.pdf
- [246] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.
- [247] Banerjee S, Davidson R, McLaurin K i wsp. Adverse events in women switching from olaparib capsules to tablets: retrospective observational study of US claims data. Future Oncol. 2020;16(11):643-654.
- [248] Mateo J, Moreno V, Gupta A i wsp. An Adaptive Study to Determine the Optimal Dose of the Tablet Formulation of the PARP Inhibitor Olaparib Targeted oncology, 2016, 11(3), 401-415.
- [249] Takahashi Y, Fujikawa K, Sagawa T i wsp. Safety and tolerability of the olaparib tablet formulation in Japanese patients (pts) with advanced solid tumors (ASTs). Journal of Clinical Oncology 2015; 33:15 SUPPL. 1. <https://meetinglibrary.asco.org/record/109141/abstract> (czerwiec 2023).
- [250] Zhou D, Li J, Bui K i wsp. Bridging Olaparib Capsule and Tablet Formulations Using Population Pharmacokinetic Meta-analysis in Oncology Patients. Clin Pharmacokinet. 2019 May;58(5):615-625.
- [251] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6616-48-2020-zlc>
<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6616-48-2020-zlc>
- [252] NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta620/chapter/1-Recommendations> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta620/resources/olaparib-for-maintenance-treatment-of-relapsed-platinumsensitive-ovarian-fallopian-tube-or-peritoneal-cancer-pdf-82609010538181> (czerwiec 2023)
- [253] <https://www.empr.com/news/lynparza-capsules-permanent-discontinuation-olaparib-ovarian-cancer/article/792986/> (czerwiec 2023)
- [254] <https://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Olaparyb-w-kapsulkach-wycofany-z-uzycia-Komunikat-producenta,226553,6.html> (czerwiec 2023)
- [255] 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.
- [256] 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.
- [257] 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.
- [258] 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.
- [259] 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.

- [260] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004; 23(20): 3105-3124.
- [261] NCI, National Cancer Institute, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/Patient/page1> (czerwiec 2023).
- [262] Krajowy Rejestr Nowotworów – Rak jajnika, <http://onkologia.org.pl/rak-jajnika/#e>; <http://onkologia.org.pl/nowotwory-jajnika-c56/> (czerwiec 2023).<https://onkologia.org.pl/pl> oraz https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf
- [263] Zielona księga. Rak jajnika: zapobieganie, rozpoznawanie, leczenie. Red. Kozierekiewicz A, Topór-Mądry R. Polskie Towarzystwo Onkologiczne.
- [264] Ciemiński A, Lewandowski J, Emerich J. Rak jajowodu – obraz kliniczny, diagnostyka, leczenie. Opis przypadku. *Curr. Gynecol. Oncol* 2013; 11 (3):217-228.
- [265] Miedzińska M, Bodnar L, Bobkiewicz P i wsp. Pierwotny surowiczy rak otrzewnej – diagnoza, leczenie i rokowanie. *Gin. Onkol* 2007, 5 (1):15-21.
- [266] SEOM https://seom.org/images/SEOM_CLINICAL_GUIDELINE_OVARIAN_CANCER_2020.pdf
- [267] CCO, Cancer Care Ontario. Francis J, Coakley N, Elit E i wsp. Systemic Therapy for Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. 2017, version 4.
- [268] ESMO 2019 [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)31162-7/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)31162-7/fulltext) (czerwiec 2023)
- [269] ESMO 2022 <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma> (czerwiec 2023)
- [270] Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/> (czerwiec 2023)/ 2020 https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf
- [271] Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C i wsp. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:vi24-vi32. [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)31561-3/pdf](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)31561-3/pdf) (czerwiec 2023).
- [272] Ozols RF, Bundy BN, Greer BE i wsp. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194-3200.
- [273] Basta A, Bidziński M, Bienkiewicz A i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15(1): 5-23.
- [274] Kujawa KA, Lisowska KM. Rak jajnika – od biologii do kliniki. *Postepy Hig Med Dośw*, 2015; 69: 1275-1290.
- [275] Kurman RJ, Shih I-M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer - shifting the paradigm. *Human pathology*. 2011;42(7):918-931.
- [276] Nowak-Markwitz E, Spaczyński M. Rak jajnika— nowe spojrzenie na pochodzenie i histogenezę. *Ginekol Pol.* 2012, 83. 454-457.
- [277] Torre LA, Trabert B, DeSantis CE i wsp. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):284-296. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21456> (czerwiec 2023).
- [278] Hanker LC, Loibl S, Burchardi N i wsp. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2605-2612.
- [279] https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-x-0016-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf
- [280] ChPL Zejula https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_pl.pdf
- [281] AWA dla Zejula w raku nowo rozpoznanym https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/071/AWA/71_AWA_OT.4231.23.2021_Zejula_2021.11.18_REOP TR.pdf

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- [282] AWA dla Zejula dla raka nawrotowego
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/278/AWA/278_AWA_OT_4331.45.2020_Zejula_14.01.2021_BIP.pdf
- [283] Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E, i wsp. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology* 2018; 19:8 (1126-1134).
- [284] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7100-278-2020-zlc> (czerwiec 2023)
- [285] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2023 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-czerwca-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-refundowanych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2023-r> (czerwiec 2023).
- [286] 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> (czerwiec 2023)
- [287] FDA Approval Lynparza <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm572143.htm>
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208558s006lbl.pdf (czerwiec 2023)

15. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Wybór potencjalnego komparatora dla niraparybu - na podstawie wykazu leków refundowanych (stan na czerwiec 2023) [285] – z uwzględnieniem programu lekowego B.50 w populacji pacjentek z nowo rozpoznany rakiem jajnika, niezależnie od mutacji <i>BRCA</i> .	50
Tabela 2. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo) dotyczących stosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) oraz komparatorów, w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, niezależnie od statusu <i>BRCA</i> , w tym bez mutacji <i>BRCA</i> .	53
Tabela 3. Profil bezpieczeństwa olaparybu w badaniu Banerjee i wsp. 2020 [247] - u ponad połowy pacjentów brak danych na temat statusu <i>BRCA</i> (brak mutacji lub nieznan status <i>BRCA</i>).	59
Tabela 4. Opis metodyki badania o akronimie STUDY-19 [1]-[21].	61
Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania STUDY-19 w zależności od statusu germinalnych mutacji <i>BRCA1/2</i> na podstawie danych z referencji [1].	63
Tabela 6. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo w subpopulacji pacjentek z <i>BRCAwt</i> – czas progresji choroby lub zgonu (PFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy.	65
Tabela 7. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo w subpopulacji pacjentek z <i>BRCAwt</i> – czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej.	66
Tabela 8. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo w subpopulacji pacjentek z <i>BRCAwt</i> – czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej.	67
Tabela 9. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo w subpopulacji pacjentek z <i>BRCAwt</i> – przeżycie całkowite.	68
Tabela 10. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo w subpopulacji pacjentek z <i>BRCAwt</i> – odsetek pacjentek zmarłych (ze zdarzeniem).	69
Tabela 11. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo w subpopulacji pacjentek z <i>BRCAwt</i> – ocena jakości życia związanej ze zdrowiem.	71
Tabela 12. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo w subpopulacji pacjentek z <i>BRCAwt</i> wyodrębnionych na podstawie różnych metod analizy statusu mutacji <i>BRCA</i> oraz występowania zaburzeń procesu naprawy DNA drogą rekombinacji homologicznej [7] – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu.	72
Tabela 13. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo w subpopulacji pacjentek z <i>BRCAwt</i> wyodrębnionych na podstawie różnych metod analizy statusu mutacji <i>BRCA</i> oraz występowania zaburzeń procesu naprawy DNA drogą rekombinacji homologicznej [7] – przeżycie całkowite.	74
Tabela 14. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo, w ogólnej populacji pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA1/2</i>) – ogólny profil bezpieczeństwa [4] – finalna analiza.	76
Tabela 15. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo, w ogólnej populacji pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA1/2</i>) – zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 10\%$ w którejkolwiek z grup oraz hematologiczne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (dowolnego stopnia nasilenia) [4] – finalna analiza.	77
Tabela 16. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo, w ogólnej populacji pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA1/2</i>) – zdarzenia niepożądane oraz hematologiczne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ≥ 3 stopnia nasilenia [4] – finalna analiza.	79
Tabela 17. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo, w ogólnej populacji pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA1/2</i>) – ciężkie zdarzenia niepożądane, raportowane u co najmniej jednego pacjenta w którejkolwiek z grup [4] – finalna analiza.	81

Tabela 18. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo, w ogólnej populacji pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA1/2</i>) – jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane i najczęstsze zdarzenia niepożądane, skorygowane o ekspozycję na przydzieloną terapię [4].	82
Tabela 19. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo, w ogólnej populacji pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA1/2</i>) – nasilenie i wpływ najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych, notowanych od początku badania STUDY-19 [4].	82
Tabela 20. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo, w ogólnej populacji pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA1/2</i>) – zdarzenia niepożądane występujące z częstością >7% w ramieniu olaparybu [4], po 2 latach leczenia – w subpopulacji pacjentów, którzy stosowali przydzielone terapie przez co najmniej 2 lata.	86
Tabela 21. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do pośredniego porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa olaparybu (badanie STUDY-19) względem niraparybu, stosowanych w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które uzyskały odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnej platyny, bez mutacji <i>BRCA</i> .	89
Tabela 22. Porównanie charakterystyk demograficznych i klinicznych populacji pacjentów włączonych do badań randomizowanych dla olaparybu i komparatora – niraparybu.	93
Tabela 23. Skuteczność kliniczna olaparybu w pośrednim porównaniu z niraparybem (poprzez placebo) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z bez mutacji <i>BRCA</i> – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS).	97
Tabela 24. Skuteczność kliniczna olaparybu w pośrednim porównaniu z niraparybem (poprzez placebo) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z bez mutacji <i>BRCA</i> – czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST).	98
Tabela 25. Skuteczność kliniczna olaparybu w pośrednim porównaniu z niraparybem (poprzez placebo) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z bez mutacji <i>BRCA</i> – przeżycie całkowite (OS).	99
Tabela 26. Profil bezpieczeństwa olaparybu w pośrednim porównaniu z niraparybem (poprzez placebo) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, populacja ogólna, bez względu na status <i>BRCA</i> – populacja ogólna.	101
Tabela 27. Profil bezpieczeństwa olaparybu w pośrednim porównaniu z niraparybem (poprzez placebo) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, populacja ogólna, bez względu na status <i>BRCA</i> – populacja ogólna, zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia.	104
Tabela 28. Opis metodyki badania o akronimie OPINION [22]-[33].	108
Tabela 29. Skuteczność kliniczna olaparybu raportowana w badaniu OPINION, w zależności od statusu mutacji <i>BRCA1/2</i> [22], [26], [27], [28], [31], [32] (dane zbierane do 20.10.2020 roku) – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS).	110
Tabela 30. Skuteczność kliniczna olaparybu raportowana w badaniu OPINION, w zależności od statusu mutacji <i>BRCA1/2</i> [22], [31], [32] (dane zbierane do 20.10.2020 roku) – pozostałe punkty końcowe.	114
Tabela 31. Skuteczność kliniczna olaparybu raportowana w badaniu OPINION, w zależności od statusu mutacji <i>BRCA1/2</i> [30] (dane zbierane do 17.09.2021 roku) – finalna analiza przeżycia całkowitego.	116
Tabela 32. Skuteczność kliniczna olaparybu raportowana w badaniu OPINION [32] – ocena jakości życia.	117
Tabela 33. Profil bezpieczeństwa olaparybu, w populacji pacjentek bez mutacji <i>BRCA</i> – badanie OPINION [22], [32], [24], [28] – zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ chorych (dane zbierane do października 2020 roku).	118
Tabela 34. Profil bezpieczeństwa olaparybu, w populacji pacjentek bez mutacji <i>BRCA</i> – badanie OPINION [31] – w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na wiek (występujące z częstością >10% w dowolnej grupie wiekowej).	119
Tabela 35. Profil bezpieczeństwa olaparybu, w populacji pacjentek bez mutacji <i>BRCA</i> – badanie OPINION [30] – zdarzenia niepożądane występujące po zastosowaniu olaparybu (dane zbierane do września 2021 roku – finalna analiza).	120
Tabela 36. Zestawienie kluczowych wyników z zakresu skuteczności klinicznej z badań nierandomizowanych dla olaparybu, stosowanego w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, bez mutacji <i>BRCA</i> .	122

Tabela 37. Zestawienie kluczowych wyników z zakresu bezpieczeństwa z badań nierandomizowanych dla olaparybu, stosowanego w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny.....	124
Tabela 38. Podsumowanie kluczowych wyników z zakresu skuteczności z przeglądów systematycznych z meta-analizami, uwzględniającymi wyniki porównania olaparybu z placebo lub z niraparybem, w populacji pacjentów z rakiem jajnika.	133
Tabela 39. Podsumowanie kluczowych wyników z zakresu bezpieczeństwa z przeglądów systematycznych z meta-analizami, uwzględniającymi wyniki porównania olaparybu z placebo lub z niraparybem, w populacji pacjentów z rakiem jajnika – populacja ogólna*.	134
Tabela 40. 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 analizowanym wskazaniu.	193
Tabela 41. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla olaparybu w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> (data przeszukania: 19.11.2022 roku; aktualizacja: 20.06.2023 roku).	194
Tabela 42. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w analizowanym wskazaniu, w innych bazach danych (data wyszukiwania: 19.11.2022 roku; aktualizacja: 20.06.2023 roku).	196
Tabela 43. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.....	202
Tabela 44. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, bez mutacji <i>BRCA</i> , a także randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów.	205
Tabela 45. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie STUDY-19 [1]-[21] (ogólna populacja), na podstawie danych z referencji [1].	228
Tabela 46. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie STUDY-19 [1]-[21] (populacja z <i>BRCAwt</i>), na podstawie danych z referencji [2], [4].	229
Tabela 47. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie NOVA [59]-[85], na podstawie danych z referencji [59].	229
Tabela 48. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji ogólnej włączonej do badania o akronimie NORA [86]-[97], na podstawie danych z referencji [86].	231
Tabela 49. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie OPINION [22]-[33].	232
Tabela 50. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie L-MOCA [34]-[37], na podstawie danych z referencji [34].	233
Tabela 51. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie ORZORA [38]-[40], na podstawie danych z referencji [40] i [39].	234
Tabela 52. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Nakanishi i wsp. 2021 [41].	235
Tabela 53. Charakterystyka populacji pacjentów włączonej do badania Arend i wsp. 2022 [51].	235
Tabela 54. Charakterystyka populacji pacjentów włączonej do badania Eakim i wsp. 2020 [52].	236
Tabela 55. Charakterystyka populacji pacjentów włączonej do badania Zhang i wsp. 2022 [53].	238
Tabela 56. Charakterystyka populacji pacjentów włączonej do badania Ni i wsp. 2021 [54].	239
Tabela 57. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie SOLO-2 (ENGOT-Ov21) [55].	240
Tabela 58. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie Wang i wsp. 2022 [56]. ...	241
Tabela 59. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie Ghosh i wsp. 2022 [57]-[58].	242

Tabela 60. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących stosowania olaparybu w populacji pacjentów z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, którzy uzyskali odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>	242
Tabela 61. Skuteczność kliniczna olaparybu raportowana w badaniu L-MOCA, w zależności od statusu mutacji <i>BRCA1/2</i> (dane zbierane do 12.2020 roku) – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) [34], [35], [36].....	243
Tabela 62. Profil bezpieczeństwa olaparybu w badaniu L-MOCA – populacja ogólna, niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA</i> (dane zbierane do 12.2020 roku) [34], [35].....	245
Tabela 63. Skuteczność kliniczna olaparybu raportowana w badaniu ORZORA (dane zbierane do 06.2021)* – wskaźniki przeżycia, w subpopulacji z mutacjami HRR, innymi niż mutacje <i>BRCA</i> , a także pozostałe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej [38], [39], [40].....	246
Tabela 64. Profil bezpieczeństwa olaparybu w badaniu ORZORA – w subpopulacji z mutacjami HRR, innymi niż mutacje <i>BRCA</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane i nieciężkie zdarzenia niepożądane notowane u $\geq 5\%$ w rozpatrywanej kohorcie [40].....	247
Tabela 65. Wyniki badań laboratoryjnych przed i po leczeniu olaparybem, w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, z nieznanym statusem mutacji <i>BRCA</i> [41].	249
Tabela 66. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez mutacji <i>BRCA1/2</i> lub niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA</i>	252
Tabela 67. Działania niepożądane, które raportowano u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza® (olaparyb) w trakcie badań klinicznych [44].	267
Tabela 68. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem olaparybu, zgłoszone bezpośrednio do bazy <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> do dnia 22 czerwca 2023 roku [47].	279
Tabela 69. Dawkowanie produktu leczniczego Lynparza® [47]-[50].	281
Tabela 70. Odsetek pacjentów wykazujących zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w populacji pacjentów stosujących olaparyb i niraparyb w badaniu Arend i wsp. 2022 [51] – u ponad połowy przeprowadzono test na mutacje <i>BRCA</i> , ale nie ma danych odnośnie wyników testowania.	284
Tabela 71. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w populacji pacjentów stosujących olaparyb i niraparyb w badaniu Arend i wsp. 2022 [51] – u ponad połowy przeprowadzono test na mutacje <i>BRCA</i> , ale nie ma danych odnośnie wyników testowania.....	285
Tabela 72. Modyfikacja dawki w populacji pacjentów stosujących olaparyb i niraparyb w badaniu Arend i wsp. 2022 [51] – u ponad połowy przeprowadzono test na mutacje <i>BRCA</i> , ale nie ma danych odnośnie wyników testowania.	286
Tabela 73. Częste zdarzenia niepożądane u pacjentów stosujących olaparyb i niraparyb w badaniu Eakim i wsp. 2020 [52] – u ponad połowy pacjentów brak mutacji/brak danych na temat mutacji <i>BRCA</i>	288
Tabela 74. Profil bezpieczeństwa u pacjentów stosujących olaparyb i niraparyb w badaniu Eakim i wsp. 2020 [52] – u ponad połowy pacjentów brak mutacji/brak danych na temat mutacji <i>BRCA</i>	288
Tabela 75. Profil bezpieczeństwa u pacjentów stosujących olaparyb i niraparyb w badaniu Zhang i wsp. 2022 [53] – u ponad połowy pacjentów brak mutacji/brak danych na temat mutacji <i>BRCA</i>	289
Tabela 76. Profil bezpieczeństwa u pacjentów stosujących olaparyb i niraparyb w badaniu Ni i wsp. 2021 [54]	291
Tabela 77. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane o 1-2 stopniu nasilenia, które wystąpiły u $\geq 10\%$ pacjentów* w którejkolwiek z grup (n, %) [55].....	292
Tabela 78. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia (n, %) [55]... ..	294
Tabela 79. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; ciężkie zdarzenia niepożądane (n, %) [55].	295
Tabela 80. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane będące przyczyną trwałego wycofania z badania (n, %) [55].	296
Tabela 81. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania dawkowania (n, %) [55].....	296
Tabela 82. Profil bezpieczeństwa olaparybu; działania niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia, które wystąpiły z częstością $\geq 10\%$ pacjentów (n, %) [56]^.....	298

Tabela 83. Profil bezpieczeństwa olaparybu; działania niepożądane o 3. – 4. stopniu nasilenia, które wystąpiły z częstością $\geq 10\%$ pacjentów (n, %) [56]^.....	299
Tabela 84. Profil tolerancji wśród pacjentów otrzymujących olaparyb z powodu różnych wskazań do leczenia; (n, %) [56]*..	299
Tabela 85. Profil bezpieczeństwa olaparybu; n, (%); 95% CI [57].....	301
Tabela 86. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych), uwzględniających dane dotyczące zastosowania olaparybu w leczeniu pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej bez mutacji <i>BRCA1/2</i>	302
Tabela 87. Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie olaparybu z innymi inhibitorami PARP – wyniki meta-analizy sieciowej, populacja pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika [98].....	302
Tabela 88. Profil bezpieczeństwa inhibitorów PARP względem placebo – wyniki meta-analizy sieciowej, populacja pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika - populacja ogólna [98].....	303
Tabela 89. Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie inhibitorów PARP z placebo – wyniki meta-analizy sieciowej, populacja pacjentek z wrażliwym na platynę rakiem jajnika [99].	306
Tabela 90. Przeżycie całkowite - porównanie inhibitorów PARP z placebo – wyniki meta-analizy sieciowej, populacja pacjentek z wrażliwym na platynę rakiem jajnika [99].	307
Tabela 91. Profil bezpieczeństwa inhibitorów PARP względem placebo – wyniki meta-analizy sieciowej, populacja pacjentek z wrażliwym na platynę rakiem jajnika - populacja ogólna [99].....	307
Tabela 92. Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie inhibitorów PARP z placebo i pomiędzy sobą – wyniki meta-analizy sieciowej, populacja pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika [100].....	312
Tabela 93. Profil bezpieczeństwa - porównanie inhibitorów PARP z placebo i pomiędzy sobą – wyniki meta-analizy sieciowej, populacja pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika – populacja ogólna [100].	313
Tabela 94. Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie inhibitorów PARP z placebo i pomiędzy sobą – wyniki meta-analizy sieciowej, populacja pacjentek z rakiem jajnika [101].....	314
Tabela 95. Przeżycie całkowite - porównanie inhibitorów PARP z placebo i pomiędzy sobą – wyniki meta-analizy sieciowej, populacja pacjentek z rakiem jajnika [101].	315
Tabela 96. Profil bezpieczeństwa - porównanie inhibitorów PARP z placebo i pomiędzy sobą – wyniki meta-analizy sieciowej, populacja ogólna pacjentek z rakiem jajnika [101].....	316
Tabela 97. Profil bezpieczeństwa – olaparyb vs grupa kontrolna (placebo lub chemioterapia) – wyniki meta-analizy, populacja ogólna pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika – populacja ogólna [105].....	321
Tabela 98. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie STUDY-19 [1]-[21].	328
Tabela 99. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie NOVA [59]-[85].	328
Tabela 100. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie NORA [86]-[97].....	329
Tabela 101. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie SOLO2 [55].	330
Tabela 102. Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych, kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	330
Tabela 103. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	333
Tabela 104. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.	333
Tabela 105. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. I.	334
Tabela 106. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. II.	338
Tabela 107. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. III.	342
Tabela 108. Skuteczność kliniczna olaparybu w pośrednim porównaniu z niraparybem (poprzez placebo) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z bez mutacji <i>BRCA</i> – przeżycie wolne of progresji choroby lub zgonu (PFS).	347
Tabela 109. Skuteczność kliniczna olaparybu w pośrednim porównaniu z niraparybem (poprzez placebo) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z bez mutacji <i>BRCA</i> – przeżycie całkowite (OS).	349

Tabela 110. Profil bezpieczeństwa olaparybu w pośrednim porównaniu z niraparybem (poprzez placebo) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, populacja ogólna, bez względu na status <i>BRCA</i> – populacja ogólna.	351
Tabela 111. Profil bezpieczeństwa olaparybu w pośrednim porównaniu z niraparybem (poprzez placebo) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, populacja ogólna, bez względu na status <i>BRCA</i> – populacja ogólna, zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia.	355
Tabela 112. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	384
Tabela 113. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	387
Tabela 114. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [241].	387
Tabela 115. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [285].	388
Tabela 116. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	388
Tabela 117. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [246].	389
Tabela 118. Formularz ekstrakcji danych z badań.	391

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny (bez mutacji <i>BRCA</i> lub w populacji ogólnej, niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA</i>).	198
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nawrotowym, platyno wrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny, bez mutacji <i>BRCA</i>	199
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) dla komparatorów dla olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nawrotowym, platyno wrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny, bez mutacji <i>BRCA</i>	201

Spis rysunków

Rysunek 1. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS), w populacji pacjentek z <i>BRCAwt</i> , dla grupy badanej leczonej olaparybem i grupy kontrolnej stosującej placebo [analiza danych: czerwiec 2010] [2].	65
Rysunek 2. Krzywe czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w populacji pacjentek z <i>BRCAwt</i> , dla grupy badanej leczonej olaparybem i grupy kontrolnej stosującej placebo [finalna analiza danych: maj 2026] [4].	66
Rysunek 3. Krzywe czasu do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w populacji pacjentek z <i>BRCAwt</i> , dla grupy badanej leczonej olaparybem i grupy kontrolnej stosującej placebo [finalna analiza danych: maj 2026] [4].	68
Rysunek 4. Krzywe przeżycia całkowitego w populacji pacjentek z <i>BRCAwt</i> , dla grupy badanej leczonej olaparybem i grupy kontrolnej stosującej placebo [finalna analiza danych; maj 2026] [4].	69
Rysunek 5. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) i przeżycie całkowite (OS) w zależności od statusu <i>BRCA</i> i HRR ustalonego w czasie badania STUDY-19, oszacowane w podgrupach zdefiniowanych w analizie Foundation Medicine. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. <i>BRCAm</i> - mutacja <i>BRCA</i> , <i>BRCAwt</i> - <i>BRCA</i> typu dzikiego; HRRm -mutacja genu naprawy rekombinacji homologicznej, HRRwt - geny naprawy rekombinacji homologicznej typu dzikiego; <i>tBRCAm</i> – mutacja <i>BRCA</i> w obrębie guza, <i>tBRCAwt</i> - <i>BRCA</i> typu dzikiego w obrębie guza. U trzech pacjentów z <i>tBRCAwt</i> na podstawie analiz Foundation Medicine, stwierdzono <i>BRCAm</i> po analizie linii zarodkowej [7].	73

Rysunek 6. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) i przeżycie całkowite (OS) w zależności od statusu <i>BRCA</i> i HRR określone w czasie badania STUDY-19, oszacowane w podgrupach eksploracyjnych zdefiniowanych na podstawie analizy wyniku HRD w teście Myriad MyChoice. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. <i>BRCA</i> m - mutacja <i>BRCA</i> , <i>BRCA</i> wt - <i>BRCA</i> typu dzikiego, CI - przedział ufności, HR - współczynnik ryzyka, HRD - niedobór rekombinacji homologicznej, ITT – populacja zgodna z zamiarem leczenia, t <i>BRCA</i> m - mutacja <i>BRCA</i> w obrębie guza, t <i>BRCA</i> wt - <i>BRCA</i> typu dzikiego w obrębie guza [7].	74
Rysunek 7. Charakterystyka najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w badaniu STUDY-19: czas do pierwszego zdarzenia [częstość zdarzeń = liczba pierwszych zdarzeń/ekspozycja w przedziale czasowym. Należy zauważyć, że skale osi y różnią się między częściami a, b, c i d) a) nudności, b) wymiotów, c) zmęczenia/ astenii i d) anemii† oraz częstość występowania według miesiąca i stopnia e) nudności, f) wymiotów, g) zmęczenia/astenii i anemii† u pacjentów leczonych olaparybem. † Obejmuje pacjentów z niedokrwistością, zmniejszonym stężeniem hemoglobiny, zmniejszoną liczbą czerwonych krwinek i obniżonym hematokrytem [4].	85
Rysunek 8. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) dla wszystkich pacjentów, stosujących olaparyb w badaniu OPINION [22] (pacjenci bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>).	112
Rysunek 9. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) dla stosujących olaparyb w badaniu OPINION [22] w zależności od statusu somatycznych mutacji <i>BRCA</i> (s <i>BRCA</i>) jak również zaburzeń [niedoboru] procesu rekombinacji homologicznej (HDR); HRD-positive – pacjenci z niedoborem rekombinacji homologicznej, HRD-negative – pacjenci bez niedoboru rekombinacji homologicznej.	112
Rysunek 10. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (TFST) dla wszystkich pacjentów, stosujących olaparyb w badaniu OPINION [22] (pacjenci bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>).	115
Rysunek 11. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do przerwania terapii (TDT) dla wszystkich pacjentów, stosujących olaparyb w badaniu OPINION [22] (pacjenci bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>).	115
Rysunek 12. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu do ostatniej dawki chemioterapii opartej na pochodnych platyny przed zastosowaniem olaparybu do kolejnej terapii z zastosowaniem pochodnych platyny, po progresji w czasie stosowania olaparybu (PFI – CT-PF), dla wszystkich pacjentów, stosujących olaparyb w badaniu OPINION [22] (pacjenci bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>).	116
Rysunek 13. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) w zależności od statusu mutacji <i>BRCA</i> , w badaniu L-MOCA (dane zbierane do grudnia 2020 roku; krzywe przeżycia oszacowane metodą Kaplana-Meiera) [34].	244
Rysunek 14. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb, w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby [lub zgonu], w populacji bez mutacji <i>BRCA</i> , model fixed (tylko badanie NOVA dla niraparybu).	358
Rysunek 15. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb, w zakresie czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w populacji bez mutacji <i>BRCA</i> – model fixed (dane ze STUDY-19 zbierane do listopada 2012 vs badanie NOVA).	358
Rysunek 16. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb, w zakresie czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w populacji bez mutacji <i>BRCA</i> – model fixed (dane ze STUDY-19 zbierane do maja 2016, badanie NOVA).	359
Rysunek 17. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb, przeżycie całkowite w populacji pacjentek bez mutacji <i>BRCA</i> – model fixed (dane ze STUDY-19 zbierane do listopada 2012 vs badanie NOVA).	359
Rysunek 18. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb, przeżycie całkowite w populacji pacjentek bez mutacji <i>BRCA</i> – model fixed (dane ze STUDY-19 zbierane do maja 2016 – finalne wyniki vs badanie NOVA).	360
Rysunek 19. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek; jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, model fixed (NOVA).	360
Rysunek 20. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, jakiegokolwiek nudności, model fixed (NOVA).	361
Rysunek 21. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zmęczenie/astenia, model fixed (NOVA).	361
Rysunek 22. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, wymioty, model fixed (NOVA).	362
Rysunek 23. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, biegunka, model fixed (NOVA).	362
Rysunek 24. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, ból brzucha, model fixed (NOVA).	363
Rysunek 25. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zaparcia, model fixed (NOVA).	363

Rysunek 26. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, anemia, model fixed (NOVA).....	364
Rysunek 27. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, obniżenie apetytu, model fixed (NOVA, NOVA).....	364
Rysunek 28. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, ból głowy, model fixed (NOVA).	365
Rysunek 29. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, niestrawność, model fixed (NOVA). 365	
Rysunek 30. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, ból pleców, model fixed (NOVA)...	366
Rysunek 31. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, ból stawów, model fixed (NOVA)..	366
Rysunek 32. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, kaszel, model fixed (NOVA).....	367
Rysunek 33. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zawroty głowy, model fixed (NOVA).	367
Rysunek 34. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zapalenie jamy nosowej i gardła, model fixed (NOVA).....	368
Rysunek 35. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, wzdęcia, model fixed (NOVA).....	368
Rysunek 36. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, infekcje górnych dróg oddechowych, model fixed (NOVA).....	369
Rysunek 37. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, duszność, model fixed (NOVA).	369
Rysunek 38. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, infekcja dróg moczowych, model fixed (NOVA).....	370
Rysunek 39. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, neutropenia, model fixed (NOVA)..	370
Rysunek 40. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, trombocytopenia, model fixed (NOVA).	371
Rysunek 41. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zespół mielodysplastyczny, model fixed (NOVA).....	371
Rysunek 42. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zdarzenia niepożądane prowadzące do wstrzymania leczenia (interruption), model fixed (NOVA).....	372
Rysunek 43. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, model fixed (NOVA).....	372
Rysunek 44. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, model fixed (NOVA).....	373
Rysunek 45. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, ciężkie zdarzenia niepożądane, model fixed (NOVA).....	373
Rysunek 46. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, działania niepożądane, model fixed (NOVA).....	374
Rysunek 47. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).....	374
Rysunek 48. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, nudności ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).....	375
Rysunek 49. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zmęczenie/astenia ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).....	375
Rysunek 50. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, wymioty ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).....	376
Rysunek 51. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, biegunka ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).....	376
Rysunek 52. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, ból brzucha ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).....	377
Rysunek 53. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zaparcia ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).....	377

Rysunek 54. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, anemia ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).....	378
Rysunek 55. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, obniżenie apetytu ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).....	378
Rysunek 56. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, ból głowy ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).....	379
Rysunek 57. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, ból pleców ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).....	379
Rysunek 58. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, ból stawów ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).....	380
Rysunek 59. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zawroty głowy ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).....	381
Rysunek 60. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, wzdęcia ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).....	381
Rysunek 61. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, duszność ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).....	382
Rysunek 62. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, infekcja dróg moczowych ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).....	382
Rysunek 63. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, neutropenia ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).....	383
Rysunek 64. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, trombocytopenia ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).....	383

16. ANEKS

16.1. 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 u pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej **bez patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genach *BRCA1* lub *BRCA2* (dziedzicznej lub somatycznej) [wskazanie w praktyce objęte analizą]**.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [238] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań [242]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby [REDACTED] aktualizację przeprowadzono przez [REDACTED]), ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – [REDACTED]). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19 listopada 2022 roku, a aktualizację w dniu 20 czerwca 2023 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony w przypadku badań pierwotnych (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania), natomiast w przypadku opracowań wtórnych poszukiwano jedynie najnowszych artykułów, opublikowanych od 2017 roku.

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.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



16.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Health Technology Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) stosowanego w monoterapii w leczeniu pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej **bez patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genach *BRCA1* lub *BRCA2* (dziedzicznej lub somatycznej)**.

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

W strategii wyszukiwania nie uwzględniono słów kluczowych dotyczących postaci farmaceutycznej olaparybu, braku mutacji *BRCA* czy linii leczenia - badania odpowiadające założeniom dla wnioskowanej populacji i interwencji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji. Podczas szerokiego wyszukiwania badań dla olaparybu zrezygnowano również z limitów związanych z rodzajem komparatora i punktów końcowych.

Tabela 40. 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 analizowanym wskazaniu.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>((ovarian OR ovary) OR (fallopian AND tube) OR (peritoneum OR peritoneal)) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)</i>
AND	
Interwencja wnioskowana: – olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii	<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>
AND	
Interwencja opcjonalna (komparator) – niraparyb	<i>Nie stosowano ograniczeń do komparatora, badania uwzględniające odpowiednie porównania wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji</i> <i>W przypadku poszukiwania badań do porównania pośredniego zastosowano następujące słowa kluczowe dla niraparybu:</i> <i>Niraparib OR Zejula OR MK 4827 OR MK4827 OR MK-4827 OR gsk 3985771 OR gsk3985771 OR jnj 64091742 OR jnj64091742 OR zl 2306 OR zl2306</i>
Interwencja opcjonalna – obserwacja/placebo po chemioterapii opartej na związkach platyny	<i>Nie stosowano ograniczeń do komparatora, badania uwzględniające odpowiednie porównania wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji</i>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRC1*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Słowa kluczowe	
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>baza Pubmed; Humans, Systematic review, meta-analysis, review od 2017 roku; baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND [2017-2022]/py, systematic reviews, meta-analysis; baza Cochrane: Cochrane reviews, Word variations have been searched;</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>baza Pubmed: Humans, Randomized Controlled trial, Clinical Controlled trial, Comparative study; Clinical Study, observational study, Clinical trial; case reports; baza Embase: Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane: trials, Word variations have been searched.</i>
Metodyka – badania randomizowane do porównania pośredniego olaparybu z niraparybem	<i>baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Comparative study; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, controlled clinical trial, randomized controlled trial; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 41. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla olaparybu w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej: PubMed, Embase oraz Cochrane (data przeszukania: 19.11.2022 roku; aktualizacja: 20.06.2023 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Interwencja - olaparyb				
#1	<i>olaparib^{1,2,3} 'olaparib'/exp OR olaparib²</i>	2 721	9 927	866
#2	<i>Lynparza^{1,2,3}</i>	2 723	353	60
#3	<i>AZD 2281 OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD221^{1,3} azd AND 2281 OR azd2281 OR 'azd 2281' OR azd221²</i>	2 739	828	78
#4	<i>ku 0059436 OR ku 59436 OR ku0059436 OR ku59436^{1,3} ku AND 0059436 OR (ku AND 59436) OR ku0059436 OR ku59436²</i>	12	186	20
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2 742	9 947	869
Populacja				
#6	<i>(ovarian OR ovary) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)^{1,2,3}</i>	171 786	222 698	9789
#7	<i>(fallopian AND tube) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)^{1,3} fallopian AND tube AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)²</i>	5 648	9 666	1 229

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
#8	<i>(peritoneum OR peritoneal) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)^{1,2,3}</i>	53 908	68 643	3 684
#9	#6 OR #7 OR #8	215 984	284 089	11 818
Interwencja + populacja				
#10	#5 AND #9	1 038	3 870	419
Opracowania wtórne				
#11	#10 \$	152	65	6
#12	#11 ^	143	65	-
Badania pierwotne				
#13	#10*	152	1 802	412
#14	#13 ^	165	1 765	-
Badania RCT do porównania pośredniego z niraparybem				
#15	<i>Niraparib OR Zejula^{1,2,3}</i>	530	2 722	261
#16	<i>MK 4827 OR MK4827 OR MK-4827 OR gsk 3985771 OR gsk3985771 OR jnj 64091742 OR jnj64091742 OR zl 2306 OR zl2306^{1,3}</i> <i>mk AND 4827 OR mk4827 OR 'mk 4827' OR (gsk AND 3985771) OR gsk3985771 OR (jnj AND 64091742) OR jnj64091742 OR (zl AND 2306) OR zl2306^{1,3}</i>	5 300	2 642	25
#17	#15 OR #16	5 302	2 738	265
#18	#17 AND #9	373	1 656	205
#19	#18**	37	109	202
#20	#19 ^	37	108	-

baza Cochrane: Word variations have been searched.

*zastosowane filtry dla badań pierwotnych - baza Pubmed: Humans, Randomized Controlled trial, Clinical Controlled trial, Comparative study; Clinical Study, observational study, Clinical trial; case reports; baza Embase: Humans, AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane: trials, Word variations have been searched.

\$ zastosowane filtry dla opracowań wtórnych: baza Pubmed; Humans, Systematic review, meta-analysis, review od 2017 roku; baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim AND [2017-2022]/py, systematic reviews, meta-analysis; baza Cochrane: Cochrane reviews, Word variations have been searched;

^język: English, Polish.

**zastosowane filtry dla badań randomizowanych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Comparative study; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, controlled clinical trial, randomized controlled trial; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne (STUDY-19) porównujące efektywność kliniczną olaparybu względem placebo w terapii pacjentek nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny, w którym uwzględniono subpopulację pacjentek bez mutacji *BRCA*. Dodatkowo zidentyfikowano opracowania wtórne, badania pierwotne o niższej wiarygodności (nierandomizowane) dotyczące stosowania olaparybu we wnioskowanym wskazaniu oraz referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa olaparybu zawierające porównania z niraparybem, w populacji częściowo spełniająca założone kryteria włączenia.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zidentyfikowano również randomizowane badania kliniczne dla komparatorów, potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego/zestawienia wyników.

16.1.2. 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) w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, bez mutacji *BRCA1/2* (w przypadku opracowań wtórnych dopuszczano możliwość włączenia meta-analiz uwzględniających badania prowadzone w populacji ogólnej, niezależnie od statusu *BRCA1/2*). 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 42. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w analizowanym wskazaniu, w innych bazach danych (data wyszukiwania: 19.11.2022 roku; aktualizacja: 20.06.2023 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>olaparib</i>	3
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>olaparib AND ovarian cancer</i>	0
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>olaparib AND ovarian cancer</i>	158
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>olaparib AND ovarian cancer</i>	35
Health Canada (HC)	#1	<i>olaparib AND ovarian cancer</i>	19
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>	78
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>olaparib AND ovarian cancer</i>	19
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>olaparib</i>	0
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>olaparib</i>	1
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>olaparib</i>	0
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>olaparib</i>	0
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB)	#1	<i>olaparyb</i>	7
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	<i>olaparib AND ovarian cancer AND recurrent AND sensitive</i>	180
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>olaparib AND ovarian cancer AND (recurrent OR relapsed)</i>	64
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>olaparib AND ovarian cancer</i>	32

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRC1*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



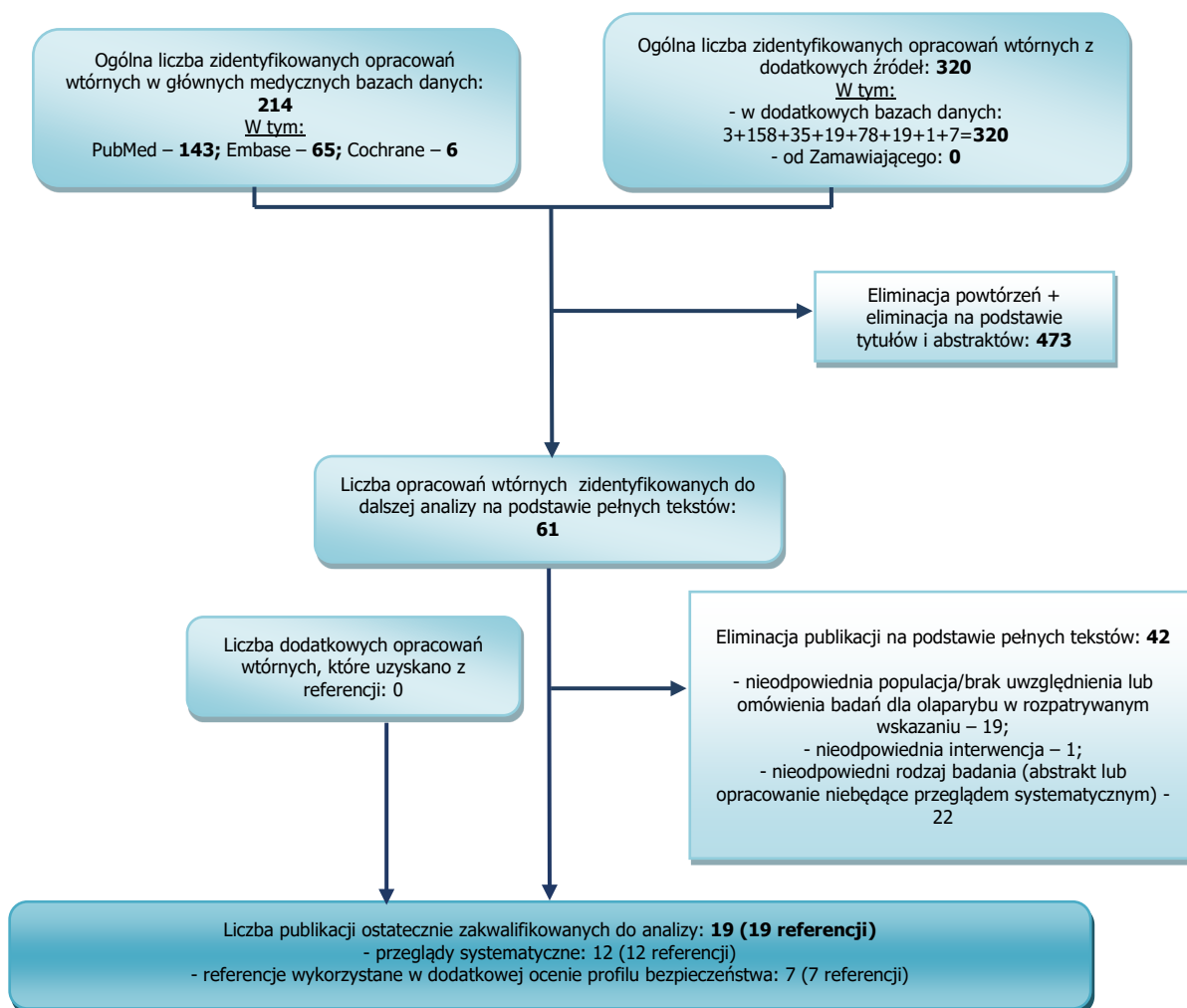
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
		<i>AND (recurrent OR relapsed)</i>	
American Society of Clinical Oncology (ASCO); https://www.asco.org/	#1	<i>olaparib AND ovarian cancer AND recurrent</i>	207
European Society for Medical Oncology (ESMO); http://www.esmo.org/	#1	<i>olaparib AND ovarian cancer AND recurrent</i>	52

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

16.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilka tysięcy publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) przeanalizowanych pod kątem zawarcia danych dotyczących efektywności klinicznej olaparybu stosowanego w monoterapii, w rozpatrywanej populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/ opracowań (badań) wtórnych).

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



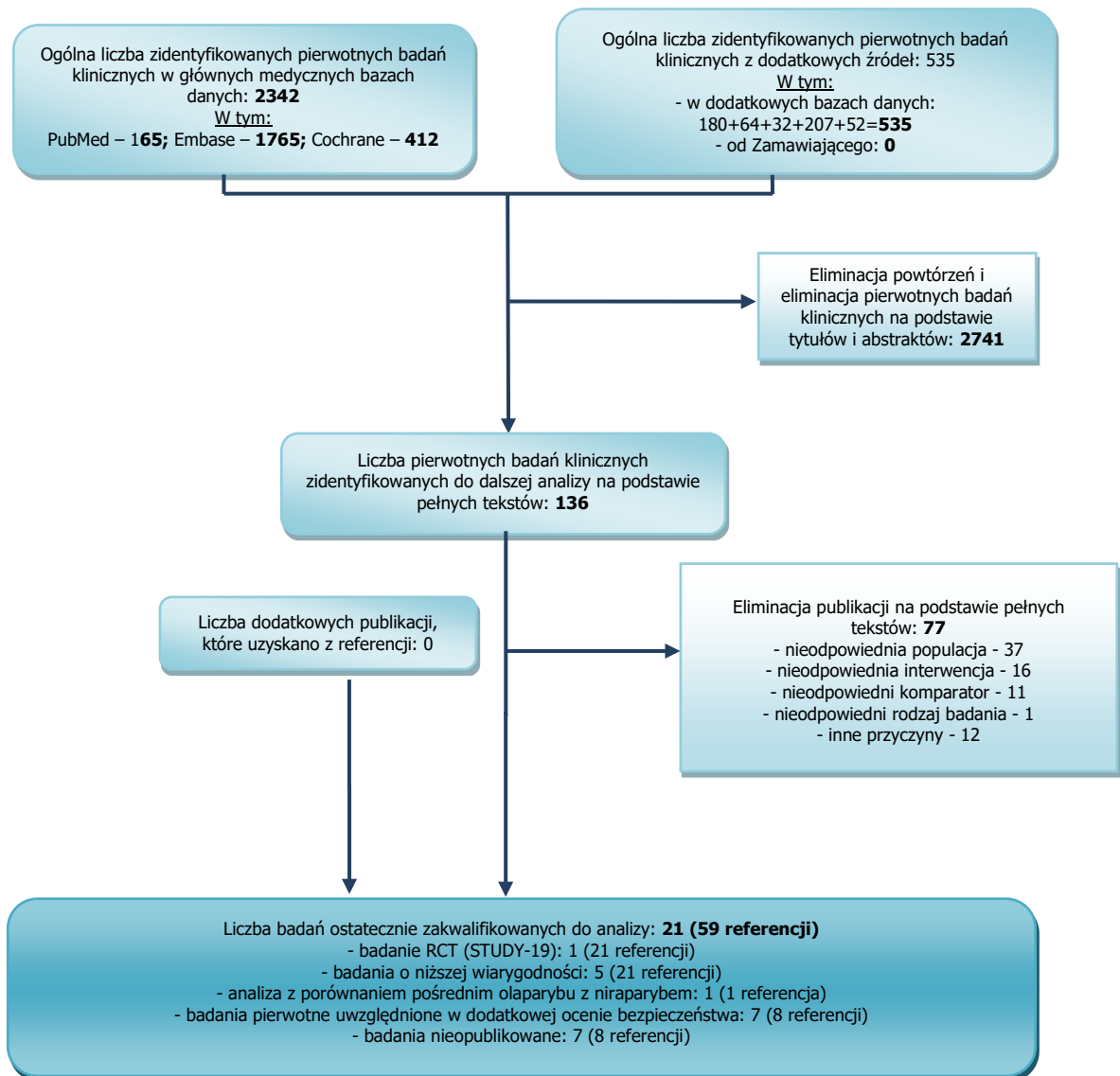
Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjenteów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny (bez mutacji *BRCA* lub w populacji ogólnej, niezależnie od statusu mutacji *BRCA*).

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:

- 8 przeglądów systematycznych z meta-analizą: Wang i wsp. 2021 [98], Stemmer i wsp. 2020 [99], Xu i wsp. 2020 [100], Luo i wsp. 2022 [101], Wang i wsp. 2022 [102], Yang i wsp. 2020 [103], Gao i wsp. 2021 [104], Chen i wsp. 2022 [105];
- 4 przeglądy systematyczne bez meta-analizy: Lau i wsp. 2022 [106], Heo i wsp. 2018 [107], Mittica i wsp. 2018 [108], Wang i wsp. 2020 [109];
- 7 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu

Leczniczego (ChPL) Lynparza® [44] oraz streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla ogółu społeczeństwa [45], ulotkę dla produktu Lynparza® amerykańskiej agencji FDA [46], informacje z bazy danych Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [47] oraz 3 komunikaty dotyczące olaparybu opublikowane na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB) [48]-[50].

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

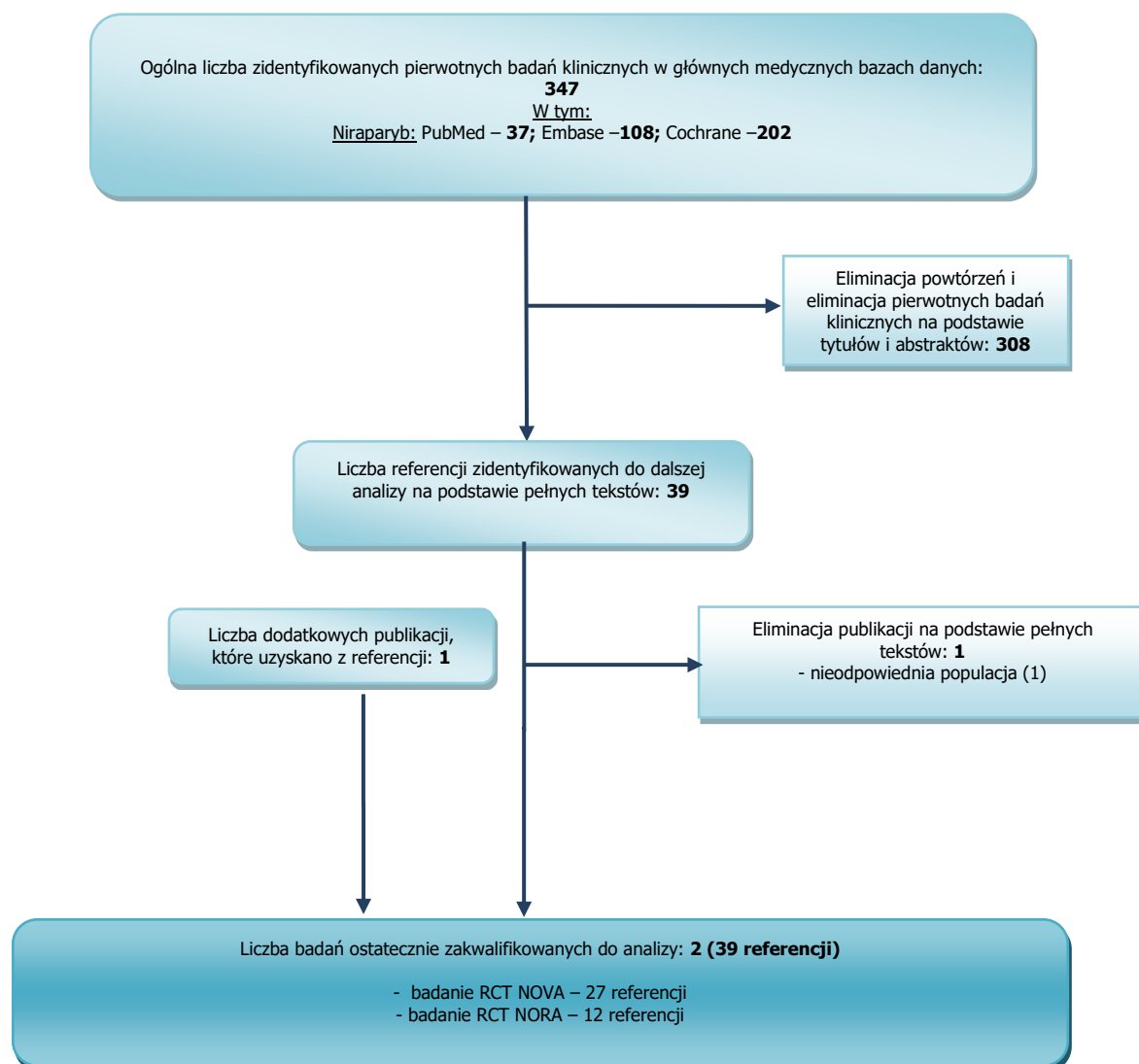


Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nawrotowym, platyno wrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny, bez mutacji *BRCA*.

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

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie STUDY-19 [1]-[21], uwzględniające porównanie olaparybu względem placebo populacji pacjentów bez mutacji *BRCA*;
- 5 badań niższej wiarygodności dotyczące zastosowania olaparybu w rozpatrywanej populacji: OPINION [22]-[33], L-MOCA [34]-[37], ORZORA [38]-[40], Nakanishi i wsp. 2021 [41], Takahiro i wsp. 2023 [42];
- 1 opracowanie dotyczące porównania pośredniego olaparybu względem niraparybu w rozpatrywanej populacji: Sackeyfio i wsp. 2017 [43];
- 7 badań uwzględnionych w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa olaparybu: Arend i wsp. 2022 [51], Eakin i wsp. 2020 [52], Zhang i wsp. 2022 [53], Ni i wsp. 2021 [54], SOLO-2 [55] Wang i wsp. 2022 [56], Ghosh i wsp. 2022 [57]-[58];
- 7 badań nieopublikowanych: NCT04091204 [110]-[111], NCT04699006 [112], NCT02262273 [113], NCT04573933 [114], NCT03505307 [115], NCT03079687 [116], NCT04152941 [117].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych dla komparatora (niraparybu) w 3 głównych bazach



Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) dla komparatorów dla olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nawrotowym, platyno wrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny, bez mutacji *BRCA*.

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 randomizowane badania kliniczne dla komparatora jakim jest niraparyb, w rozpatrywanej populacji pacjentów, które mogły być wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego z olaparybem: badanie NOVA [59]-[85] i badanie NORA [86]-[97].

16.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

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

Tabela 43. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS		Referencje
Wykluczone opracowania wtórne		
P (populacja)	Przegląd systematyczny, w którym wymieniono badanie STUDY-19, ale nie omówiono jego wyników	[217]
	Brak wyodrębnienia wyników dla olaparybu w rozpatrywanym wskazaniu	[218], [220], [221], [226], [227], [228], [229], [230], [236], [237]
	Nieodpowiednia populacja	[223] [224]
	Brak wyodrębnionych wyników dla olaparybu, brak porównania z komparatorem, różne linie leczenia lub różne schematy terapeutyczne (mono, terapia skojarzona)	[225], [232], [237]
	Brak uwzględnienia badań dotyczących zastosowania olaparybu we wnioskowanym wskazaniu	[233], [234], [235]
I (interwencja)	Nieodpowiednia interwencja i populacja	[222]
C (komparator)		-
O (punkty końcowe)		-
S (rodzaj badania)	Opracowanie wtórne nieoparte na przeglądzie systematycznym	[196]- [213]
	Zbyt mało danych pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny	[214]
	Przegląd systematyczny opublikowany jedynie w postaci abstraktu	[215], [216]
	Tylko protokół do planowanego przeglądu	[231]
Badania wykluczone z wyszukiwania dla interwencji wnioskowanej – olaparybu		
P (populacja)	Brak wyodrębnienia danych dla olaparybu we wnioskowanej populacji pacjentów, tj. bez mutacji <i>BRCA</i>	[119], [126], [136], [167], [168]
	Pacjenci wcześniej leczeni inhibitorami PARP	[121], [122]
	Porównanie aspektów związanych z bezpieczeństwem różnych inhibitorów PARP, w różnych wskazaniach – jedynie w postaci abstraktu, brak wyodrębnienia danych we wnioskowanej populacji	[125]
	Różne nowotwory, brak raka jajnika, jajowodu czy otrzewnej	[134]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS		Referencje
	Brak danych na temat statusu <i>BRCA1/2</i> , brak danych na temat platynowrażliwości włączonych pacjentów	[139], [140], [141], [142]
	Populacja mieszana, różne nowotwory, pacjenci z mutacjami patogennymi i niepatogennymi, brak wyodrębnienia wyników w interesującej nas populacji	[145]
	Brak danych na temat statusu mutacji <i>BRCA</i> , brak wyodrębnionych danych we wnioskowanej populacji - elementy porównania olaparybu z niraparybem, ale tylko abstrakt konferencyjny	[151], [152], [153], [154], [155], [156], [157], [158], [159], [160], [161],
	Pacjenci leczeni olaparybem mieli mutacje <i>BRCA</i> (nieodpowiednia populacja) a pacjenci niraparybem – <i>BRCA</i> typu dzikiego	[178]
	Relacja tabletki vs kapsułki – badanie C-PATROL – nieodpowiednie porównanie i populacja, opublikowane jedynie w postaci abstraktów, populacja pacjentek z mutacjami <i>BRCA</i>	[179], [180], [181], [182], [183], [184], [185], [186], [187], [188], [189]
I (interwencja)	Nieodpowiednia interwencja tj. moment terapii – olaparyb stosowany w leczeniu indukcyjnym, a nie podtrzymującym, lub badania gdzie część pacjentów stosowała olaparyb w leczeniu indukcyjnym, a brak wyodrębnienia wyników dla leczenia podtrzymującego	[118], [123], [124], [130], [131], [135], [138]
	Olaparyb stosowany w leczeniu neoadjuwantowym, a nie podtrzymującym	[137]
	Badanie LIGHT – nie ma informacji, że olaparyb był stosowany w leczeniu podtrzymującym, ani jaka była wymagana odpowiedź na ostatnią CTH opartą na platynie, raczej olaparyb stosowany jako indukcja remisji	[171], [172], [173], [174], [175], [176], [177]
	Różne linie leczenia olaparybem, większość pacjentów w ramieniu olaparybu miała mutacje <i>BRCA</i>	[191]
C (komparator)	Porównanie olaparybu z nieodpowiednim komparatorem, olaparyb stosowany wraz z cediranibem	[127], [128], [129]
	Najpierw olaparyb stosowany wraz z chemioterapią, a następnie olaparyb w leczeniu podtrzymującym vs sama chemioterapia	[132], [133]
	Porównanie olaparyb vs olaparyb+cediranib	[146], [147]
	Badania w toku – nieodpowiedni komparator	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
	Nieodpowiedni komparator i populacja (relacja kapsułek do tabletek)	[162], [163]
O (punkty końcowe)		-

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS		Referencje
S (rodzaj badania)	Notatka do włączonego badania STUDY-19, niezawierająca nowszych danych niż przedstawione we włączonych referencjach	[120]
Inne przyczyny	Nieodpowiednia populacja (<30% stosowało olaparyb w ramach terapii podtrzymującej po 2 linii leczenia), większość wyników łącznie dla olaparybu i niraparybu	[143]
	Analiza wyników z kilku badań, nieoparta na przeglądzie systematycznym	[144]
	Badanie przedwcześnie przerwane, nie zrekrutowano żadnego pacjenta	[148]
	Znaczne dysproporcje w odsetku pacjentek w mutacjami <i>BRCA</i> leczonych olaparybem a niraparybem, wyniki przedstawione w populacji ogólnej, bez podziału na status mutacji <i>BRCA</i> dla każdego z leków, tylko abstrakt konferencyjny	[164]
	Brak danych na temat statusu mutacji <i>BRCA</i> u pacjentów leczonych olaparybem, podczas gdy niraparyb był stosowany w populacji bez mutacji <i>BRCA</i>, elementy porównania olaparybu z niraparybem, ale tylko abstrakt konferencyjny	[165], [166]
	Wyniki dla olaparybu przedstawione jedynie w populacji pacjentek z mutacją <i>BRCA</i>, elementy porównania olaparybu z niraparybem, ale w postaci abstraktu, brak danych na temat status mutacji <i>BRCA</i> u pacjentek leczonych niraparybem	[169], [170]
	Nieodpowiednie punkty końcowe – badanie biorównoważności	[192], [193], [194], [195]
Badania dla komparatora (niraparybu) wykluczone z porównania pośredniego		
Nieodpowiednia populacja pacjentów		[190]

16.3. 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. [243].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



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

Tabela 44. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, bez mutacji *BRCA*, a także randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów.

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
Badanie o akronimie STUDY-19 [1]-[21]	<p>Badanie eksperymentalne, II fazy, wieloośrodkowe (82 ośrodki w 16 państwach, głównie europejskich, oraz Kanadzie, USA i Australii), z randomizacją (randomizacja centralna, ze stratyfikacją) i podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>superiority</i>).</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania (randomizacji): sierpień 2008 – luty 2010.</p> <p>Sponsor: AstraZeneca, Merck.</p>	<p>Dorośle pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym, surowicznym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.</p> <p><u>Grupa badana:</u> olaparyb - KAPSUŁKI, N=136. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=129.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: olaparyb (kapsułki) w dawce 400 mg/ 2x dobę, Grupa kontrolna: placebo 2x dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia: do progresji choroby, do braku korzyści ze stosowanej terapii bądź do momentu spełnienia innych kryteriów związanych z zaprzestaniem terapii.</u></p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u> - grupa badana: 206,5 dni (zakres: 3; 469); - grupa kontrolna: 141 dni (zakres: 34; 413).</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u></p>	<p>1 pacjentka z grupy kontrolnej wycofała zgodę na udział w badaniu przed leczeniem.</p> <p>W czerwcu 2010 roku: Grupa badana: 68 chore nie ukończyły leczenia (w tym 1 pacjentka została utracona z okresu obserwacji, a 16 przerwało udział w badaniu). Grupa kontrolna: 107 chorych nie ukończyło leczenia (w tym 21 przerwało udział w badaniu).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w ocenie badacza, - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w centralnej ocenie przez niezależny komitet (w sposób zamaskowany) – retrospektywna analiza skanów guza wykonanych za pomocą tomografii komputerowej.</p> <p><u>Drużorzędowe punkty końcowe</u> - czas do wystąpienia najwcześniejszej progresji w oparciu o kryteria RECIST lub stężenie CA-125, - obiektywna odpowiedź na leczenie,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥18 lat, - nawrotowy, surowiczny lub z przeważającą komponentą surowiczną rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (stopień 2 lub 3), rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, - co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia oparte na chemioterapii zawierającej pochodne platyny, - obiektywna odpowiedź na przedostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny trwająca dłużej niż 6 miesięcy [platynowrażliwość], - uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny (według kryteriów RECIST 1.0. lub na podstawie stężenia antygenu CA-125), - stężenie antygenu CA-125 poniżej górnego zakresu normy, - randomizacja w okresie 8 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii, - chemioterapia składająca się z co najmniej 4 cykli, - dostępność odpowiednio spreparowanej próbki guza,</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
	Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie/ niejasne.		- 78 miesięcy.	<p>W maju 2016 roku: Grupa badana: 122 pacjentki przerwały leczenie (głównie z powodu zgonu, 2 została utracone z okresu obserwacji); Grupa kontrolna: 127 pacjentek przerwało leczenie (głównie z powodu zgonu, 3 zostały utracone z okresu obserwacji)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - wskaźnik kontroli choroby, - procentowa zmiana wielkości zmiany nowotworowej względem wartości wyjściowych, - czas przeżycia całkowitego (OS), - czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, - czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej; - jakość życia i objawy związane z chorobą, - ocena jakości życia; - profil bezpieczeństwa, - planowa retrospektywna analiza skuteczności w zależności od statusu mutacji <i>BRCA1/2</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> - prawidłowa funkcja narządów oraz szpiku kostnego w czasie 28 dni przed rozpoczęciem leczenia, określona na podstawie: stężenia hemoglobiny, bezwzględnej liczby neutrofilów, liczby płytek krwi, stężenia bilirubiny oraz aktywności aminotransferaz wątrobowych lub stężenia kreatyniny w surowicy krwi, - stopień sprawności ogólnej według ECOG ≤ 2, - przewidywana długość życia ≥ 16 tygodni, - stan po menopauzie lub udokumentowanie braku ciąży w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym, - świadoma zgoda na udział w badaniu. <p style="text-align: center;"><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rak jajnika o wysokim stopniu zróżnicowania (stopień 1), - wcześniejsze stosowanie inhibitorów PARP, w tym olaparybu, - drenaż wodobrzusza w czasie finalnych 2 cykli ostatniego schematu chemioterapii przed rozpoczęciem badania, - drugi pierwotny nowotwór (z wyjątkami), - radioterapia, chemioterapia (za wyjątkiem postępowania paliatywnego) w czasie 2 tygodni od podania ostatniej dawki przed rozpoczęciem badania, - objawowe, źle kontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, - duże zabiegi chirurgiczne w okresie 2 tygodni przed włączeniem do badania, - zła kondycja fizyczna wynikająca z ciężkich, nieodpowiednio kontrolowanych schorzeń o charakterze ogólnoustrojowym, innych niż

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. 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>nowotwór lub aktywne, niekontrolowane infekcje</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak możliwości połykania lub choroby układu pokarmowego upośledzające wchłanianie, - konieczność stosowania silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu CYP3A4, - stan immunosupresji, w tym zakażenie wirusem HIV, - wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, - toksyczność utrzymująca się po poprzednim leczeniu, <ul style="list-style-type: none"> - drgawki lub stosowanie leków przeciwpadaczkowych; - allogeniczny przeszczep szpiku kostnego, - nadwrażliwość na olaparyb lub inny składnik preparatu, - transfuzja krwi w ciągu 120 dni przed włączeniem do badania.
Badanie o akronimie NOVA [59]-[85]	<p>Badanie eksperymentalne, III fazy, wieloośrodkowe (107 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Węgrzech), z randomizacją (randomizacja centralna, ze stratyfikacją) i podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>superiority</i>).</p> <p>Badanie opublikowane.</p>	<p>Dorośle pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym, surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.</p> <p><u>Grupa badana:</u> niraparyb, N=372 (w tym 234 bez germinalnej mutacji <i>BRCA</i>).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=181 (w tym 116 bez germinalnej mutacji <i>BRCA</i>).</p>	<p><u>Okres leczenia: do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, zgonu, wycofania zgonu lub utraty z okresu obserwacji, w zależności co wystąpiło jako pierwsze.</u></p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u></p>	<p>W czerwcu 2016 roku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa badana z germinalnymi mutacjami <i>BRCA</i> (<i>gBRCA</i>): 2 chore nie otrzymały leczenia, 89/138 przerwało leczenie; - grupa badana bez <i>gBRCA</i>: 61/65 chorych przerwało leczenie. 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w ocenie badacza oraz niezależny komitet oceniający. <p><u>Drużorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia całkowitego (OS); - okres bez chemioterapii (CFI); - czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST); - przeżycie bez 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - kobiety w wieku ≥ 18 lat; - potwierdzone histologicznie rozpoznanie nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej przeważnie o niskim stopniu zróżnicowania, surowiczego lub z komponentem surowiczym; - pacjentki wykazujące platynowrażliwość, które otrzymały co najmniej 2 schematy z zastosowaniem platyny; - pacjentki, które uzyskały całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie podczas przedostatniej chemioterapii opartej na platynie oraz u których wystąpiła progresja choroby po > 6 miesiącach po zakończeniu tej chemioterapii; - w przypadku ostatniego cyklu chemioterapii

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. 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>Czas trwania badania: - moment rozpoczęcia rekrutacji pacjentów: październik 2013.</p> <p>Sponsor: Tesaro.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: Niraparyb w dawce 300 mg (3 kapsułki, każda kapsułka 100 mg), 1x dobę w cyklach 28-dniowych do czasu wystąpienia progresji choroby. Grupa kontrolna: placebo, 1x dobę.</p> <p>W badaniu NOVA u 48 % pacjentek w 1. cyklu przerwano dawkowanie, a u około 47 % w 2. cyklu leczenie wznowiono w mniejszej dawce. W badaniu NOVA najczęściej stosowano niraparyb w dawce 200 mg.</p>	<p>16,9 miesiące dla populacji ogólnej, w populacji z <i>gBRCA</i>: 16,4 miesiące; w populacji bez <i>gBRCA</i>: 17,5 miesiące.</p>	<p>- grupa kontrolna z germinalnymi mutacjami <i>BRCA</i> (<i>gBRCA</i>): 3 chore nie otrzymały leczenia, 185/231 przerwało leczenie; - grupa kontrolna bez <i>gBRCA</i>: 2 chore nie otrzymały leczenia, 102/114 chorych przerwało leczenie.</p>	<p>progresji choroby po pierwszej kolejnej terapii (PFS2); - czas bez objawów oraz toksyczności (TWiST); - ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO); - profil bezpieczeństwa, - planowa analiza skuteczności w zależności od statusu mutacji <i>BRCA1/2</i>.</p>	<p>opartej na platynie przed włączeniem do badania: pacjentki, które otrzymały co najmniej 4 cykle chemioterapii opartej na platynie; pacjentki, które uzyskały całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) z obserwowaną chorobą resztkową <2 cm i poziomem CA-125 pozostającym w normie bądź zmniejszenie CA-125 o > 90 % od wartości początkowych, stabilnym przez co najmniej 7 dni; - stan sprawności 0-1 w skali ECOG; - odpowiednia funkcja szpiku kostnego, nerek i wątroby; - dostępność utrwalonego w formalinie, zatopionego w parafinie guza archiwalnego z pierwotnego lub nawracającego raka; - pacjentki, które wyraziły zgodę na przeprowadzenie analizy statusu <i>BRCA</i>; - świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nadwrażliwość na którykolwiek ze składników niraparybu; - występowanie inwazyjnego raka innego niż rak jajnika w ciągu 2 lat (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, który został ostatecznie wyleczony); - występowanie objawowych, niekontrolowanych przerzutów do mózgu; - kobiety w ciąży bądź karmiące piersią; - pacjentki z obniżoną odpornością; - pacjentki z aktywną chorobą wątroby; - wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP.</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>Badanie o akronimie NORA [86]-[97]</p>	<p>Badanie eksperymentalne, III fazy, wieloośrodkowe (30 ośrodków w Chinach), z randomizacją (randomizacja ze stratyfikacją) i podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi, typu IIA^ (<i>superiority</i>).</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: rekrutacja pacjentów: wrzesień 2017 – luty 2019.</p> <p>Sponsor: Zai Lab.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.</p>	<p>Dorośle pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.</p> <p><u>Grupa badana:</u> niraparyb, N=177, <u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=88.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: Niraparyb w dawce 300 mg (3 kapsułki, każda kapsułka 100 mg), 1x dobowe w cyklach 28-dniowych do czasu wystąpienia progresji choroby lub 200 mg (2 kapsułki,) 1x dobowe). Pierwszych 16 pacjentów otrzymało niraparyb w dobowej dawce 300 mg; po zmianie protokołu zgodnie wynikami subanalizy badania NOVA, dawkę początkową zaczęto dobierać indywidualnie, w oparciu o wyjściową masę ciała pacjentek oraz liczbę płytek krwi (masa ciała ≥ 77 kg i liczba płytek krwi $\geq 150 \times 10^3/\mu l$ – wyjściowo</p>	<p><u>Okres leczenia: do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności, zgonu, wycofania zgonu lub utraty z okresu obserwacji, w zależności co wystąpiło jako pierwsze.</u></p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u> - w lutym 2020 roku 43% pacjentów wciąż stosowało niraparyb a 11% pacjentów – placebo.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 15,8 miesiąca, w momencie analizy PFS (luty 2020).</p>	<p>W lutym 2020 roku: - grupa badana (populacja ogólna): 101 pacjentów (57,1%) przerwało leczenie, głównie z powodu progresji choroby; żaden z pacjentów nie zostały utracone z okresu obserwacji.</p> <p>- grupa kontrolna (populacja ogólna): 77 (87,5%) pacjentów przerwało leczenie, głównie z powodu progresji, żaden z pacjentów nie został utracony z okresu obserwacji.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w ocenie niezależnego komitetu oceniającego.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - czas przeżycia całkowitego (OS); - okres bez chemioterapii opartej na platynie (CFI); - czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST); - profil bezpieczeństwa, - planowa analiza skuteczności w zależności od statusu germinalnych mutacji <i>BRCA1/2</i>.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - kobiety w wieku ≥ 18 lat; - potwierdzone histologicznie rozpoznanie nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej przeważnie o niskim stopniu zróżnicowania (2 lub 3) surowiczego lub niezależnie od typu histologicznego, w przypadku obecności germinalnych mutacji <i>BRCA</i>; - pacjentki wykazujące platynowrażliwość, które otrzymały co najmniej 2 schematy z zastosowaniem platyny; - pacjentki, które uzyskały całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie podczas przedostatniej chemioterapii opartej na platynie (wg. Kryteriów RECIST 1.1) oraz u których wystąpiła progresja choroby po > 6 miesiącach po zakończeniu tej chemioterapii; - w przypadku ostatniego cyklu chemioterapii opartej na platynie (karboplatynie, cisplatynie lub nedaplatynie) przed włączeniem do badania: pacjentki, które otrzymały co najmniej 4 cykle chemioterapii opartej na platynie; - niestosowanie wcześniej inhibitora PARP; - stan sprawności 0-1 w skali ECOG; - świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci, którzy przeszli drenaż wodobrzusza w ostatnich dwóch cyklach ostatniego schematu chemioterapii przed włączeniem do badania;</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. 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
		niraparyb w dawce 300 mg/dobę; u pozostałych tj. z masą ciała <77 kg lub liczbą płytek krwi <150 x 10 ³ /μl – niraparyb 200 mg/dobę). Grupa kontrolna: placebo, 1x dobę. W badaniu NORA większość pacjentek finalnie stosowało niraparyb w dawce 200 mg/dobę.				- objawowe przerzuty do mózgu lub przerzuty do opon mózgowo-rdzeniowych, które nie były kontrolowane; - pacjenci, u których wcześniej lub obecnie zdiagnozowano zespół mielodysplastyczny (MDS) lub ostrą białaczkę szpikową (AML).
Badanie o akronimie OPINION [22]-[33]	Badanie eksperymentalne, fazy IIIb, wieloośrodkowe, międzynarodowe (17 krajów), otwarte, jednoramienne, prospektywne, typu IID^. Badanie opublikowane. Czas trwania badania: - od lutego 2018 do kwietnia 2019 roku – screening pacjentów. Wstępna analiza danych: październik 2020, finalna analiza : wrzesień 2021.	Dorośli pacjenci z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez mutacji <i>BRCA1/2</i> . <u>Grupa badana:</u> olaparyb, N=279. <u>Schemat leczenia:</u> olaparyb – TABLETKI, w dawce 300 mg [150 mgx2]/ 2x dobę.	<u>Okres leczenia:</u> do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub spełnienia innych kryteriów przerwania leczenia [jeżeli w ocenie badacza pomimo progresji pacjent odnosił korzyści ze stosowania olaparybu, terapia mogła być kontynuowana, jeżeli nie zostały spełnione inne kryteria	W czasie wstępnej analizy danych w październiku 2020 roku: 71 (25,4%) pacjentów nadal przyjmowało olaparyb, a 85 (30,5%) pacjentów zmarło. Na stronie rejestru badań klinicznych (brak danych na temat daty odcięcia zbierania danych) podano, że	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w ocenie badacza. <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - PFS w podgrupach wyodrębnionych ze względu na status HRD, wcześniejsze terapie, wiek, uzyskaną odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny; - czas przeżycia całkowitego (OS); - okres bez chemioterapii opartej na platynie (CFI);	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - wiek ≥18 lat, - histologicznie potwierdzony nawrotowy, platynowrażliwy, surowiczy rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej), - udokumentowany brak germałnych mutacji <i>BRCA</i> ; - ukończenie co najmniej dwóch poprzednich kursów terapii zawierających platynę: przedostatni cykl chemioterapii przed włączeniem do badania; chemioterapia musiała zawierać platynę (np. karboplatynę, cisplatinę lub oksaliplatinę zgodnie ze standardową praktyką kliniczną); - platynowrażliwość zdefiniowana jako progresja choroby > 6 miesięcy po zakończeniu ostatniej dawki chemioterapii zawierającej platynę; leczenie podtrzymujące jest dozwolone na zakończenie przedostatniego schematu leczenia platyną, w tym bewacyzumabu;

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>Sponsor: AstraZeneca i Merck Sharp & Dohme Corp.</p> <p>Ocena w skali NICE: 7 punktów.</p>		<p>przerwania terapii].</p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u></p> <p>- do października 2020: 9,4 miesiąca. W momencie finalnej analizy we wrześniu 2021: 9,6 miesiąca.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u></p> <p>- do października 2020: 19,2 miesiąca; - do finalnej analizy we wrześniu 2021: 33,1 miesiąca.</p>	<p>2 pacjentów zostało utraconych z okresu obserwacji, 146 zmarło, a 3 przerwało badanie z własnej woli.</p> <p>W czasie finalnej analizy we wrześniu 2021 roku, 46 (16,5%) pacjentów pozostawało na terapii, u 70,3% nastąpiła progresja choroby.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST); - czas do przerwania leczenia (TDT); - ocena jakości życia; - profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> - w przypadku ostatniego kursu chemioterapii bezpośrednio przed włączeniem do badania: pacjenci musieli, w opinii badacza, uzyskać odpowiedź (częściową lub całkowitą odpowiedź radiologiczną), lub nie mieć objawów choroby (jeśli przed chemioterapią przeprowadzono optymalną cytoredukcję) oraz brak wzrost poziomu antygenu nowotworowego-125 po ukończeniu tego kursu; otrzymanie schematu chemioterapii opartego na platynie (karboplatynie lub cisplatynie) - co najmniej cztery cykle leczenia; rozpoczęcie leczenia w ciągu 8 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki chemioterapii (ostatnia dawka przypada na dzień ostatni wlew); - co najmniej jedna zmiana (mierzalna i/lub niemierzalna), którą można dokładnie ocenić na początku badania za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego i nadająca się do ponownej oceny lub brak objawów choroby po całkowitej odpowiedzi na chemioterapię (z operacją cytoredukcyjną lub bez niej); - stan sprawności wg ECOG 0-1; - szacowana oczekiwana długość życia ≥ 16 tygodni; - dostępność próbek guza pobrana przed włączeniem (obowiązkowe). Jeśli dostarczono niedawno pobraną próbkę, biopsja guza nie powinna być oceniana jako zmiana docelowa w ramach oceny RECIST, jeśli dostępne są inne zmiany, a biopsja powinna zostać pobrana po wykonaniu podstawowego skanu. Archiwalne próbki tkanek mogą pochodzić z

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>guza pierwotnego lub złogów guza przerzutowego;</p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiednia czynność szpiku kostnego, w tym bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ i stężenie hemoglobiny ≥ 10 g/dl bez transfuzji krwi w ciągu ostatnich 28 dni; - odpowiednia czynność wątroby, w tym stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5 \times$ GGN oraz aktywność aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy glutaminowo-pirogronianowej w surowicy $\leq 2,5 \times$ GGN ($\leq 5 \times$ GGN, jeśli obecne są przerzuty do wątroby); - właściwa czynność nerek (klirens kreatyniny ≥ 51 ml/min, obliczony za pomocą równania Cockcrofta-Gaulta lub na podstawie 24-godzinne badania moczu); - wyrażenie świadomej zgody przed jakimikolwiek procedurami związanymi z badaniem. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP; - niestosowanie bewacyzumabu podczas cyklu chemioterapii bezpośrednio przed badaniem przesiewowym; - stosowanie jakiegokolwiek ogólnoustrojowej terapii hormonalnej, chemioterapii lub radioterapii (z wyjątkiem przypadków paliatywnych) w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia badanym lekiem;

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. 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
						<ul style="list-style-type: none"> - udział w innym badaniu klinicznym badanego produktu podczas ostatniego cyklu chemioterapii; - pacjenci z germinalnymi mutacjami <i>BRCA</i>, co do których przewiduje się, że są szkodliwe lub podejrzewa się, że są szkodliwe; - inne nowotwory złośliwe, chyba są wyleczone, bez objawów choroby przez ≥ 5 lat, z wyjątkiem odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry, leczonego z intencją wyleczenia raka szyjki macicy in situ, raka przewodowego in situ lub stadium 1A, raka endometrium stopnia 1; - objawowe niekontrolowane przerzuty do mózgu; - utrzymująca się toksyczność stopnia ≥ 2, z wyłączeniem łysienia, związana z wcześniejszą terapią; - zespół mielodysplastyczny lub ostra białaczka szpikowa; - poważna operacja w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia w ramach badania; - osoby z obniżoną odpornością (np. HIV wymagające leczenia lub z aktywnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B/C); - przebyty allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub podwójny przeszczep krwi pępowinowej; - jednoczesne stosowanie znanych silnych lub umiarkowanych inhibitorów lub induktorów CYP3A. Wymagany okres wypłukiwania inhibitorów CYP3A wynosi 2 tygodnie, induktorów 5 tygodni fenobarbitalu i 3 tygodnie innych induktorów CYP3A.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. 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>Badanie o akronimie L-MOCA [34]-[37]</p>	<p>Badanie eksperymentalne, fazy III, wielośrodkowe (28 ośrodków w Chinach), otwarte, jednoramienne, prospektywne, typu IID[^].</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: - rekrutacja pacjentów: marzec 2018 – grudzień 2020.</p> <p>Sponsor: AstraZeneca China.</p> <p>Ocena w skali NICE: 7 punktów.</p>	<p>Dorośli pacjenci z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA</i>.</p> <p><u>Grupa badana:</u> olaparyb, N=224.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> olaparyb – TABLETKI, w dawce 300 mg/ 2x dobę. W przypadku toksyczności możliwa redukcja dawki.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub spełnienia innych kryteriów przerwania leczenia [jeżeli w ocenie badacza pomimo progresji pacjent odnosił korzyści ze stosowania olaparybu, terapia mogła być kontynuowana, jeżeli nie zostały spełnione inne kryteria przerwania terapii].</p> <p><u>Mediana czasu leczenia:</u> - mediana czasu ekspozycji na olaparyb: 300,5 dnia.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> - do grudnia 2020: 15,5 miesiące.</p>	<p>W czasie wstępnej analizy danych grudniu 2020 roku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 165/224 pacjentów przerwało leczenie (w tym: 13 z powodu własnej decyzji, 21 z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 z powodu naruszenia protokołu, 119 z powodu progresji choroby, 10 z innych powodów); - 53/224 pacjentów przerwało udział w badaniu (w tym 2 z powodu własnej decyzji, 42 zmarło, 8 zostało utraconych z okresu obserwacji, 1 wycofał zgodę). 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w ocenie badacza. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS w podgrupach wyodrębnionych ze względu na status HRD i <i>BRCA</i>, wcześniejsze terapie, wiek, uzyskaną odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny; - czas przeżycia całkowitego (OS); - czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST); - czas do drugiej kolejnej terapii (TSST); - czas do przerwania leczenia (TDT); - czas do drugiej progresji choroby (PFS2); - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat; - stan sprawności wg ECOG: 0-1; - zdiagnozowany nawrotowy, platynowrażliwy, surowiczy lub endometrioidalny rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, w tym rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej; - ukończenie co najmniej dwóch poprzednich kursów terapii zawierających platynę i uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenia [całkowitej odpowiedzi, częściowej odpowiedzi], zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.1), bez wzrostu antygenu CA 125 po ostatniej chemioterapii opartej na pochodnych platyny przed włączeniem do badania; - platynowrażliwość definiowana jako nawrót choroby w okresie ≥ 6 miesięcy po zakończeniu I linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny (pacjenci częściowo platynowrażliwi: nawrót po 6-12 miesiącach po ostatniej dawce chemioterapii, pacjenci w pełni platynowrażliwi: nawrót po >12 miesiącach); - zgoda na pobranie próbek krwi i/lub guza do testów na obecność mutacji <i>BRCA</i> oraz HRR; - prawidłowa funkcja narządów i szpiku kostnego w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania; - wyrażenie świadomej, pisemnej zgody na udział w badaniu. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. 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
						- jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP.
Badanie Nakanishi i wsp. 2021 [41]	<p>Badanie obserwacyjne, jednoośrodkowe (ośrodek w Japonii), dwuramiennie, retrospektywne, typu IIID[^].</p> <p>Badanie opublikowane.</p> <p>Czas trwania badania: Pacjenci zdiagnozowani pomiędzy styczniem 2018 a grudniem 2020.</p> <p>Sponsor: brak sponsora.</p> <p>Ocena w skali NOS: średnia</p>	<p>Dorośli pacjenci z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, o nieznanym statusie mutacji <i>BRCA</i>.</p> <p><u>Kohorta I:</u> nawrót po rozpoczęciu leczenia olaparybem, N=9.</p> <p><u>Kohorta II:</u> brak nawrotu po rozpoczęciu leczenia olaparybem, N=11.</p> <p><u>Schemat leczenia w obu kohortach:</u> olaparyb – w dawce 400-600 mg/dobę (podstawowa dawka to 600 mg/dobę; dawkowanie mogło być w razie potrzeby zredukowane do 500 mg/dobę lub 400 mg/dobę).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> brak danych; prawdopodobnie do progresji choroby</p> <p><u>Czas leczenia:</u> Średnio 12,9 miesiąca (zakres: 4-30 miesięcy).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Od 2018 do 2020 roku.</p>	<p>Żaden z pacjentów nie przerwał terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <p>- czas przeżycia wolny od nawrotu choroby.</p> <p><u>Pozostałe punkty końcowe</u></p> <p>- ocena biomarkerów klinicznych, które umożliwiłyby przewidzenie wyników terapii olaparybem (ocena wyników badań laboratoryjnych, ocena ekspresji białka p53).</p>	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <p>- pacjenci z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, leczeni olaparybem w ramach leczenia podtrzymującego w szpitalu w Japonii (Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital) w latach 2018-2020;</p> <p>- pacjenci, u których wystąpił nawrót choroby.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- brak.</p>
Badanie Takahiro i wsp. 2023 [42]	<p>Badanie obserwacyjne, jednoośrodkowe (ośrodek w Japonii), jednoramiennie, retrospektywne, typu IVC[^].</p>	<p>Pacjenci z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, przyjmujący terapię podtrzymującą olaparybem.</p> <p><u>Grupa badana:</u> leczenie olaparybem z powodu</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> od kwietnia 2018 roku do października 2021 roku.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> brak danych.</p>	<p>Jeden z pacjentów przerwał terapię z powodu zdarzeń niepożądanych.</p>	<p><u>Oceniane punkty końcowe:</u></p> <p>- czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu;</p> <p>- <u>przeżycie całkowite:</u></p> <p>- czynniki prognostyczne</p>	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <p>- pacjenci z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, leczeni olaparybem w ramach leczenia podtrzymującego w szpitalu w Japonii w latach 2018-2021;</p> <p>- pacjenci, u których wystąpił nawrót choroby.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. 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>Badanie opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.</p> <p>Czas trwania badania: Pacjenci leczeni pomiędzy kwietniem 2018 a październikiem 2021 roku.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali NICE: 3 punkty.</p>	<p>nawrotu raka jajnika, N=50.</p> <p>Brak danych na temat dawkowania i schematu przyjmowania olaparybu.</p>			<p><u>wpływające na skuteczność leczenia;</u> <u>- profil bezpieczeństwa.</u></p>	- brak.
Badanie o akronimie ORZORA [38]-[40]	<p>Badanie fazy IV, wieloośrodkowe (58 ośrodków, 8 krajów), otwarte, jednoramienne, prospektywne, typu IID[^].</p> <p>Badanie częściowo opublikowane (na podstawie abstraktów konferencyjnych i danych z rejestru).</p> <p>Czas trwania badania: - wrzesień 2015 – grudzień 2021.</p> <p>Sponsor: AstraZeneca</p> <p>Ocena w skali NICE: 7 punktów.</p>	<p>Dorośli pacjenci z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.</p> <p><u>Grupa badana:</u> olaparyb, N=181</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> olaparyb – kapsułki, w dawce 400 mg/ 2x dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> tak długo, jak ustali badacz, do czasu obiektywnej radiologicznej progresji choroby lub tak długo, jak w opinii badacza pacjent odnosi korzyści z leczenia w stosunku do innych ocen klinicznych i nie spełniają żadnych innych kryteriów przerwania leczenia.</p>	<p>W referencji [40] podano, że w ogólnej populacji z mutacjami <i>BRCA</i> 95/145 pacjentów przerwało leczenie, w tym 10 zostało utraconych z okresu obserwacji, 48 zmarło, a 37 przerwało leczenie z powodu własnej decyzji. W subpopulacji z mutacjami HRR z wykluczeniem mutacji <i>BRCA1/2</i>, 18/33</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <p>- czas przeżycia wolny od progresji (PFS); przeprowadzono również analizy w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status mutacji <i>BRCA</i>.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <p>- czas przeżycia całkowitego (OS); - czas do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2); - czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST); - czas do drugiej kolejnej terapii (TSST);</p>	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <p>- wiek ≥ 18 lat;</p> <p>- udokumentowana mutacja germinalna lub somatyczna w genach <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, która jest patogenna lub prawdopodobnie patogenna [Poradnictwo genetyczne dla pacjentów z mutacjami germinalnymi <i>BRCA</i> powinno być prowadzone zgodnie z lokalnymi przepisami] lub status <i>BRCA</i>wt guza i udokumentowana mutacja w którymkolwiek z 13 genów biorących udział w szlaku HRR, z wyłączeniem <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> (ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D i RAD54L), zidentyfikowane za pomocą testu HRR z archiwalnej tkanki guza (tj. mutacje HRR niezależne od <i>BRCA</i>);</p> <p>- platynowrażliwy, nawrotowy rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (w tym pierwotny rakiem otrzewnej i (lub) jajowodu); - wrażliwość na pochodne platyny zdefiniowana jako progresja choroby ≥ 6</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><u>Mediana czasu leczenia:</u> - brak danych.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Planowany okres obserwacji do 6 lat.</p>	<p>pacjentów przerwało leczenie, w tym 8 zmarło, 8 z powodu własnej decyzji a 2 z innych powodów. W subpopulacji pacjentów bez mutacji <i>BRCA</i> i bez mutacji HRR 3/3 pacjentów przerwało badania, w tym 1 z powodu niespełnienia kryteriów włączenia, 1 został utracony z okresu obserwacji a z zmarł.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - czas do przerwania leczenia (TDT); - ocena jakości życia (zmiana wyniku w FACT-O, FACIT-F, kwestionariuszu Functional Living Index-Emesis (FLIE); - profil bezpieczeństwa. 	<p>miesiące po przyjęciu ostatniej dawki chemioterapii opartej na związkach platyny;</p> <ul style="list-style-type: none"> - otrzymanie co najmniej 2 wcześniejszych linii terapii zawierających platynę przed włączeniem do badania; w przypadku ostatniego kursu chemioterapii bezpośrednio przed włączeniem do badania pacjenci muszą, w opinii badacza, uzyskać odpowiedź (częściową lub całkowitą odpowiedź radiologiczną) i brak oznak wzrostu markera CA-125 po zakończeniu tego kursu chemioterapii; - prawidłowa czynność narządów i szpiku kostnego mierzona w ciągu 28 dni od włączenia, zgodnie z poniższą definicją: <ul style="list-style-type: none"> -- stężenie hemoglobiny $\geq 10,0$ g/dl bez transfuzji krwi w ciągu ostatnich 28 dni; -- bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$; -- liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$; -- poziom bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$ x górnej granicy normy (GGN) obowiązującej w danej instytucji; -- aktywność aminotransferazy asparaginianowej (transaminazy glutaminowo-szczawiooctowa w surowicy) / aminotransferazy alaninowej (transaminazy glutaminowo-pirogronianowej) $\leq 2,5$ x górnej granicy normy, a w przypadku obecności przerzutów do wątroby ≤ 5 x górnej granicy normy; -- klirens kreatyniny > 50 ml/min; - pacjentki po menopauzie lub z potwierdzeniem, że nie mogą zająć w ciążę w przypadku kobiet w wieku rozrodczym. Okres

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>pomenopauzalny definiuje się jako którykolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> -- brak miesiączki przez 1 rok lub dłużej po zaprzestaniu stosowania egzogennej terapii hormonalnej; -- u kobiet w wieku poniżej 50 lat poziom hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH) w okresie pomenopauzalnym; -- wycięcie jajników, w odstępie 1 roku lub dłuższym od ostatniej miesiączki; -- menopauza wywołana chemioterapią, z przerwą 1 roku lub dłuższą od ostatniej miesiączki; -- sterylizacja chirurgiczna (obustronne wycięcie jajników lub histerektomia); - wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, u których wcześniej zdiagnozowano chorobę germinalne mutacje <i>BRCA</i>; - udział w innym badaniu klinicznym z badanym produktem podczas ostatniego cyklu chemioterapii; - znana nadwrażliwość na olaparyb lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu; - pacjenci poddawani chemioterapii lub radioterapii ogólnoustrojowej (z wyjątkiem przypadków paliatywnych) lub poważnym zabiegom chirurgicznym w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem leczenia olaparybem; - poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia w ramach

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. 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>badania; pacjenci muszą wyzdrowieć po wszelkich skutkach dużego zabiegu chirurgicznego;</p> <ul style="list-style-type: none"> - utrzymująca się toksyczność wg Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) stopnia 2 spowodowana wcześniejszą terapią przeciwnowotworową, z wyłączeniem łysienia; - pacjenci z zespołem mielodysplastycznym/ostrą białaczką szpikową; - pacjenci z obniżoną odpornością, np. z ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) wymagający leczenia lub aktywnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C; - pacjenci z objawowymi niekontrolowanymi przerzutami do mózgu; - pacjenci mogli otrzymać stabilną dawkę kortykosteroidów przed i w trakcie badania, o ile zostały one rozpoczęte co najmniej 4 tygodnie przed leczeniem; - pacjenci z uciskiem rdzenia kręgowego, chyba że uznano, że otrzymali definitywne leczenie z tego powodu i potwierdzono klinicznie stabilną chorobę (SD) przez 28 dni; - pacjenci uznani za pacjentów wysokiego ryzyka medycznego z powodu poważnego, niekontrolowanego zaburzenia medycznego, choroby ogólnoustrojowej lub czynnej, niekontrolowanej infekcji; - pacjentki aktualnie w ciąży (potwierdzonej pozytywnym testem ciążowym) lub karmiące piersią.
Badania uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa olaparybu						
Arend i wsp. 2022 [51]	Badanie retrospektywne,	Dorośle kobiety chorujące na raka	<u>Okres leczenia:</u>	Brak danych na temat osób	- odsetek pacjentów ze zdarzeniami	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorosłe kobiety (w wieku 18 lat lub starsze);

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. 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>obserwacyjne, kohortowe, typu IIID[^].</p> <p><u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Diagnostyka prowadzona od stycznia 2015 roku do 31 maja 2019 roku.</p> <p>Sponsor: AstraZeneca i Merck Sharp & Dohme Corp.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> Średnia.</p>	<p>jajnika, stosujące inhibitory PARP, N=813.</p> <p><u>Obserwowane kohorty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - olaparyb, N=303; - niraparyb, N=348; - rukaparyb, N=162. <p><u>Grupa kontrolna:</u> brak.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - olaparyb w dawce 600 mg/raz na dobę w formie tabletek i 800 mg/raz na dobę w formie kapsulek; - niraparyb w dawce 300 mg /raz na dobę w formie kapsulek; - rukaparyb w dawce 1200 mg/raz na dobę w postaci tabletek. 	<p>od 1 stycznia 2017 r. do 31 maja 2019 r.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 224 dni dla olaparybu, 295,5 dnia dla niraparybu i 265 dni dla rukaparybu.</p>	<p>utraconych z okresu leczenia i obserwacji.</p>	<p>niepożądanymi szczególnego zainteresowania (CEI);</p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów wymagających modyfikacji dawki, przestrzegających zaleceń i pozostających w leczeniu. 	<ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowany nabłonkowy rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej w okresie od 1 stycznia 2015 r. między 1 stycznia 2017 r. a 31 maja 2019 r. na podstawie kryteriów Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD); - pacjentki zostały zidentyfikowane na podstawie posiadania co najmniej jednego rozszczenia szpitalnego lub dwóch niediagnostycznych rozszczeń ambulatoryjnych w odstępie 30–365 dni; - pacjentki musiały zarejestrowane przez co najmniej 6 miesięcy w bazie (przez datę zaindeksowania) i co najmniej 30 dni po dacie zaindeksowania, i były obserwowane do końca okresu obserwacji (31 maja 2019 r.), wyrejestrowania lub śmierci. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjentki rozpoczynające leczenie inhibitorami PARP przed 1 stycznia 2017 r. oraz te, u których nie rozpoznano raka jajnika w ciągu 6 miesięcy od daty zaindeksowania w bazie.
Eakim i wsp. 2020 [52]	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, wielośrodkowe, typu IIID[^].</p> <p><u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u></p>	<p>Dorośle kobiety chorujące na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, stosujące inhibitory PARP, N=47.</p> <p><u>Obserwowane kohorty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - olaparyb, N=12; - niraparyb, N=11; - rukaparyb, N=28. 	<p><u>Okres leczenia:</u> 122 cykle olaparybu, 89 cykli rukaparybu i 294 cykli niraparybu.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> brak danych.</p>	<p>Brak danych na temat osób utraconych z okresu leczenia i obserwacji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; - odsetek pacjentów wymagających modyfikacji dawki, przestrzegających zaleceń i pozostających w leczeniu. 	<p>Ponieważ badanie to miało odzwierciedlać typowe kliniczne zastosowanie inhibitorów PARP, żadna karta pacjenta nie została uznana za niekwalifikującą się.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjentki, którym przepisano olaparyb, niraparyb lub rukaparyb w celu leczenia podtrzymującego lub nawracającego raka jajnika, pierwotnego raka otrzewnej lub jajowodu u dwunastu ginekologów-onkologów w ramach US Oncology Network

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. 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>Od grudnia 2016 roku do 31 listopada 2018 roku, zbieranie danych trwało do 1 sierpnia 2019 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> AstraZeneca.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> średnia.</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> Podano informację, że 73% pacjentów rozpoczęło stosowanie ocenianych leków od rekomendowanej dawki.</p>				<p>w okresie od 1 grudnia 2016 r. do 31 listopada 2018 r.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia;</u> brak danych.</p>
Zhang i wsp. 2022 [53]	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe, jednośrodkowe, typu IIID[^].</p> <p><u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Analiza danych pacjentów pomiędzy sierpniem 2018 roku a wrześniem 2021 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> brak sponsora.</p> <p><u>Ocena w skali NOS:</u> wysoka.</p>	<p>Pacjenci z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, stosujący inhibitory PARP, bez względu na status mutacji <i>BRCA</i>, N=106.</p> <p><u>Obserwowane kohorty:</u> - olaparyb, N=72; - niraparyb, N=34.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - olaparyb 300 mg/2x dobowo w postaci tabletek; - niraparyb: stała dawka początkowa 200 mg/1x dobowo, z uwagi na fakt, że prawie wszyscy pacjenci ważyli <77 kg.</p> <p>Modyfikacje dawkowania ocenianych leków były</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> Do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 17,5 [95% CI: 13; 22] miesiące.</p>	<p>Brak danych na temat osób utraconych z okresu leczenia i obserwacji.</p> <p>Podano, że w momencie przeprowadzenia analizy 49 pacjentów stosowało inhibitory PARP przez co najmniej 12 miesięcy.</p>	<p>- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym w zależności od wieku, stadium choroby, mutacji <i>BRCA</i> – ale wyniki w subpopulacji z <i>BRCAwt</i> przedstawione łącznie dla olaparybu i niraparybu);</p> <p>- czas przeżycia wolny od chemioterapii opartej na pochodnych platyny;</p> <p>- odpowiedź na leczenie;</p> <p>- ocena wpływu różnych czynników kliniczno-patologicznych na wskaźniki przeżycia;</p> <p>- profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane zgodnie z CTCAE wersja 5.0)..</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjentki ze zdiagnozowanym inwazyjnym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (ogólnie zbiorczo określanymi jako rak jajnika), które uzyskały odpowiedź całkowitą lub częściową na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny, i były leczone inhibitorami PARP (olaparybem lub niraparybem) w ramach terapii podtrzymującej;</p> <p>- archiwalne dane zbierano od pacjentów leczonych pomiędzy sierpniem 2018 roku a wrześniem 2021 roku.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci z nabłonkowymi nowotworami granicznymi (borderline) lub rakiem śluzowym;</p> <p>- wcześniejsze stosowanie inhibitora PARP w badaniu klinicznym.</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. 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
		możliwe za zgodą klinicysty.				
Ni i wsp. 2021 [54]	<p>Badanie retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, typu IVC^.</p> <p><u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Pacjenci leczeni inhibitorami PARP od lipca 2018 roku do lipca 2020 roku.</p> <p>Sponsor: granty z National Natural Science Foundation of China (Nr 81472441, 81501205), Jiangsu Provincial Scientific research and Health Project for Women and Children (Nr F202004), Natural Science Foundation of Youth Fund Projects of Jiangsu Province (SBK2021040731), Institute level project of Jiangsu Cancer Hospital (Nr ZM201804) oraz</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, stosujący inhibitory PARP, bez względu na status mutacji <i>BRCA</i>, N=78.</p> <p><u>Pacjenci stosowali:</u> - olaparyb, N=48 lub niraparyb, N= 30.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - olaparyb w dawce początkowej 300 mg/2x dobę; - niraparyb w dawce początkowa 200 mg/1x dobę, w zależności od masy ciała i liczby płytek krwi.</p> <p>Modyfikacje dawkowania w przypadku zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia, zgodnie z zaleceniami dla olaparybu i niraparybu.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> Do progresji radiologicznej choroby (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) lub nieakceptowalnej toksyczności lub zgonu.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> 22 tygodnie (zakres: 12-88 tygodni).</p>	Brak danych/nie dotyczy.	<ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji; - poziom markera CA 125; - ocena odpowiedzi na leczenie (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) i kontroli choroby (odsetek pacjentów z odpowiedzią całkowitą, częściową i stabilizacją choroby); - ocena związku występowania zdarzeń niepożądanych ze wskaźnikiem kontroli choroby; - profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane zgodnie z CTCAE wersja 5.0). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wszyscy pacjenci z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub rakiem otrzewnej leczeni inhibitorami PARP przez ponad 4 tygodnie, z jedną zmianą mierzalną wg kryteriów RECIST 1.1, stanem sprawności wg ECOG 0-1, akceptowalną czynnością szpiku, nerek i układu hematopoetycznego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy otrzymali przetoczenie płytek krwi lub erytrocytów w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem stosowania leku; - pacjenci z innym nowotworem złośliwym w ciągu 2 ostatnich lat.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. 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
	Beijing Kanghua Foundation for the Development of Traditional Chinese and Western Medicine -Le Fund (KH-2020-LJJ-021, KH-2021-LLZX-058) <u>Ocena w skali NICE: 5 punktów.</u>					
Badanie o akronimie SOLO-2 [55]	Badanie eksperymentalne, III fazy, wielośrodkowe (123 ośrodki w 16 państwach), z randomizacją (randomizacja centralna, komputerowa, ze stratyfikacją) i podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi, typu IIA [^] (<i>superiority</i>). Opublikowane. Czas trwania badania (randomizacji): wrzesień 2013 - listopad 2014. Sponsor: AstraZeneca.	Dorośle pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym, surowicznym lub endometrioidalnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. <u>Grupa badana:</u> olaparyb - TABLETKI, N=196. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=99. <u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg/ 2x dobę; Grupa kontrolna: placebo 2x dobę.	<u>Okres leczenia:</u> do progresji choroby lub do braku korzyści ze stosowanej terapii. <u>Mediana czasu leczenia:</u> - grupa badana: 19,4 miesiące (IQR: 8,2; 25,5); - grupa kontrolna: 5,6 miesiące (IQR: 3,7; 11,0). <u>Mediana okresu obserwacji:</u> - grupa badana: 22,1 miesiące (IQR: 21,9; 27,4);	1 chora z grupy badanej nie otrzymała leczenia (błąd randomizacji). Grupa badana: 112 chorych nie ukończyło leczenia (nie zaznaczono, aby jakkolwiek z pacjentek została utracona z okresu obserwacji). Grupa kontrolna: 86 chorych nie ukończyło leczenia (nie zaznaczono, aby jakkolwiek z pacjentek została utracona z	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w ocenie badacza, - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w centralnej ocenie przez niezależny komitet (w sposób zamaskowany) - w ramach analizy wrażliwości. <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - czas przeżycia do drugiej progresji (PFS2), - czas przeżycia do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej,	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat, - histologicznie potwierdzony, nawrotowy, platynowrażliwy, surowiczny lub endometrioidalny rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, - co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia oparte na chemioterapii zawierającej pochodne platyny, z uzyskaniem obiektywnej (całkowitej lub częściowej) odpowiedzi na leczenie; - nawrót choroby po upływie więcej niż 6 miesięcy od ukończenia chemioterapii opartej na związkach platyny (PFI >6 miesięcy) [platynowrażliwość]; - brak stosowania bewacyzumabu w schemacie chemioterapii bezpośrednio poprzedzającej randomizację; - randomizacja w okresie 8 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii; - potwierdzenie patogenicznej lub potencjalnie patogenicznej germlinalnej lub somatycznej mutacji w <i>BRCA1/2</i> ,

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
	Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.		- grupa kontrolna: 22,2 miesiące (IQR: 8,3; 27,5).	okresu obserwacji).	<ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, - czas do zakończenia leczenia lub zgonu, - czas przeżycia do najwcześniejszej progresji w oparciu o kryteria RECIST lub stężenie CA-125, - czas przeżycia całkowitego (OS), - jakość życia warunkowana stanem zdrowia, - skuteczność leczenia w zależności od rodzaju mutacji w <i>BRCA</i> i ekspozycji na olaparyb w grupie badanej, - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w zależności od szeregu czynników prognostycznych, w tym wcześniejszego leczenia bewacyzumabem (analiza w podgrupach), - analiza wrażliwości w ocenie mediany PFS/ różnic raportowanych przez badaczy i centralny komitet, - profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> - stężenie antygenu CA-125 przed rozpoczęciem leczenia poniżej górnej granicy normy; - stan sprawności ogólnej 0-1 według ECOG, - przewidywana długość życia ≥ 16 tygodni, - prawidłowa funkcja narządów oraz szpiku kostnego w czasie 28 dni przed rozpoczęciem leczenia i określona na podstawie: stężenia hemoglobiny, bezwzględnej liczby neutrofilów, liczby płytek krwi, stężenia bilirubiny oraz aktywności aminotransferaz wątrobowych lub stężenia kreatyniny w surowicy krwi; - świadoma zgoda na udział w badaniu i zdolność do przestrzegania zaleceń dotyczących terapii i innych zasad określonych w protokole leczenia, - stan po menopauzie lub negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym; - dostępność próbki pierwotnej lub nawrotowej zmiany nowotworowej do oceny centralnej. <p style="text-align: center;"><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - planowany lub aktywny udział w innym badaniu klinicznym; - mutacje <i>BRCA1/2</i> określone jako nieszkodliwe; - wcześniejsze leczenie za pomocą inhibitorów PARP, w tym olaparybem; - chemioterapia systemowa lub radioterapia (za wyjątkiem postępowania paliatywnego) w czasie 3 tygodni przed rozpoczęciem badania,

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. 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
						<ul style="list-style-type: none"> - drenaż wodobrzusza w czasie finalnych 2 cykli ostatniego schematu chemioterapii przed rozpoczęciem badania; - duże zabiegi chirurgiczne w czasie ostatnich 2 tygodni; - objawowe, źle kontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; - inne nowotwory rozpoznane w czasie ostatnich 5 lat (z wyjątkami); - rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej; - stan immunosupresji, w tym zakażenie wirusem HIV; - aktywna infekcja wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; - konieczność stosowania silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4; - przetrwała toksyczność po ostatniej chemioterapii (za wyjątkiem utraty włosów), - brak możliwości połknięcia tabletek lub choroby układu pokarmowego upośledzające wchłanianie; - zła kondycja fizyczna wynikająca z ciężkich, nieodpowiednio kontrolowanych schorzeń o charakterze ogólnoustrojowym, innych niż nowotwór lub aktywne, niekontrolowane infekcje; - karmienie piersią, - allogeniczny przeszczep szpiku kostnego; - pełna transfuzja krwi w czasie 120 dni przed włączeniem do badania.
Wang i wsp. 2022 [56]	Badanie prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, jednośrodkowe, typu IVC^.	Pacjenci ambulatoryjni z rakiem jajnika (w tym nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub	<u>Okres leczenia:</u> Pacjenci leczeni od listopada 2019 roku do marca 2021 roku.	Brak danych/nie dotyczy.	- profil bezpieczeństwa (działania niepożądane leku zostały ocenione zgodnie z <i>National Cancer Institute</i>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci ambulatoryjni w wieku ≥ 18 lat z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, którzy otrzymywali olaparyb.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. 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><u>Badanie opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Pacjenci leczenia olaparybem od listopada 2019 roku do marca 2021 roku.</p> <p>Sponsor: National Natural Science Foundation of China (81803511), Beijing Pharmaceutical Association Clinical Pharmacy Research Fund (LCYX-2022-04) oraz Capital's Funds for Health Improvement and Research (CFH) (2022-2-4028).</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 5 punktów.</p>	<p>pierwotnym rakiem otrzewnej), N=83.</p> <p><u>Grupa badana:</u> olaparyb w monoterapii, N=83.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> brak.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> 81 pacjentów (97,88%) przyjmowało dawkę 600 mg/dobę a 2 pacjentów (2,41%) dawkę 450 mg/dobę.</p> <p>42% pacjentów jednocześnie przyjmowało leki bez dokładnego składu chemicznego (takie jak gotowe leki chińskie i chińskie wywary), a powszechnymi rodzajami jednocześnie przyjmowanych leków o dokładnych nazwach były leki przeciwnadciśnieniowe, przeciwhiperlipidemiczne i przeciwhiperlipidemiczne.</p>	<p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> Brak danych.</p>		<p><i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI CTCAE), wersja 5.0.);</p> <p>- <u>stopień przestrzegania zaleceń lekarskich;</u></p> <p>- <u>dawkowanie i częstość przyjmowania olaparybu oraz zmiany w dawkowaniu;</u></p> <p>- <u>ilość i rodzaj jednocześnie stosowanych leków;</u></p> <p>- <u>ocena interakcji klinicznych;</u></p> <p>- <u>rodzaj i liczba wskazówek udzielanych przez farmaceutów;</u></p> <p>- <u>liczba wizyt kontrolnych dla każdego pacjenta.</u></p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- pacjenci, którzy nie byli w stanie lub nie chcieli odpowiadać na telefony kontrolne wykonywane przez farmaceutów.</p>
<p>Ghosh i wsp. 2022 (NCT04330040) [57]-[58]</p>	<p>Badanie prospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe, typu IID^.</p>	<p>Pacjentki z nawrotowym rakiem jajnika wrażliwym na platynę, u których wystąpiła całkowita</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 182 dni lub do czasu odstawienia leczenia.</p>	<p>Odstawienie leku zgłoszono u 12 (8,8%) pacjentów.</p>	<p>- profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane i zgon).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- pacjentki w wieku ≥ 18 lat z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na chemioterapię opartą na platynie lub z</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. 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><u>Badanie opublikowane w postaci abstraktu konferencyjnego.</u></p> <p><u>Czas trwania badania:</u> Pacjenci leczeni olaparybem od maja 2020 roku do marca 2022 roku.</p> <p><u>Sponsor:</u> Astra Zeneca.</p> <p><u>Ocena w skali NICE:</u> 4 punkty.</p>	<p>lub częściowa odpowiedź po chemioterapii opartej na platynie, N=142.</p> <p><u>Grupa badana:</u> olaparyb w dawce 300 mg/dwa razy na dobę, N=142.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> brak.</p>	<p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> Brak danych.</p>			<p>patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami <i>BRCA</i>,</p> <ul style="list-style-type: none"> - dostarczenie podpisanego i opatrzonego datą, pisemnego formularza świadomej zgody przed wszelkimi obowiązkowymi procedurami dotyczącymi konkretnego badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjentki z historią nadwrażliwości na substancje pomocnicze badanego leku lub na leki o podobnej strukturze chemicznej lub klasie do badanego leku; - <u>pacjentki w ciąży i/lub karmiące piersią;</u> - <u>pacjentki z wcześniej zdiagnozowanym MDS/AML lub zapaleniem płuc;</u> - <u>pacjentki, które nie wyzdrowiały wystarczająco po wcześniejszej operacji lub leczeniu przeciwnowotworowym;</u> - <u>pacjentki, u których w wywiadzie stwierdzono wirusowe zapalenie wątroby typu B lub wirusowe zapalenie wątroby typu C;</u> - <u>pacjentki z czynną infekcją, taką jak gruźlica;</u> - <u>udział w innym badaniu klinicznym z badanym lekiem podawanym w ciągu ostatnich 3 miesięcy.</u>

^ 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. CYP-cytochrom; PARPi-inhibitor polimerazy poli (ADP-rybozy); GGN-górna granica normy; ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny (stan sprawności) pacjenta z chorobą nowotworową; FIGO - *International Federation of Gynecology and Obstetrics*; MDS – zespół mielodysplastyczny (ang. *Myelodysplastic Syndrome*); AML – ostra białaczka szpikowa (ang. *Acute Myeloid Leukemia*).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 45. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie STUDY-19 [1]-[21] (ogólna populacja), na podstawie danych z referencji [1].

Cecha		Olaparyb (N=136)	Placebo (N=129)
Wiek – mediana (zakres)		58,0 (21–89)	59,0 (33–84)
Pochodzenie – n (%)	nieżydowskie	116 (85,3%)	112 (86,8%)
	żydowskie	20 (14,7%)	17 (13,2%)
Stopień sprawności chorych według ECOG – n (%)	0	110 (80,9%)	95 (73,6%)
	1	23 (16,9%)	30 (23,3%)
	2	1 (0,7%)	2 (1,6%)
	nieznany	2 (1,5%)	2 (1,6%)
Pierwotna lokalizacja nowotworu – n (%)	jajnik	119 (87,5%)	109 (84,5%)
	jajowód	3 (2,2%)	4 (3,1%)
	otrzewna	14 (10,3%)	16 (12,4%)
Czas do wystąpienia progresji po przedostatniej terapii opartej na związkach platyny – n (%)	6-12 miesięcy	53 (39,0%)	54 (41,9%)
	>12 miesięcy	83 (61,0%)	75 (58,1%)
Odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny – n (%)	całkowita	57 (41,9%)	63 (48,8%)
	częściowa	79 (58,1%)	66 (51,2%)
Status germlinalnej mutacji w genie <i>BRCA</i> – n (%)	<i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>	31 (22,8%)	28 (21,7%)
	<i>BRCA1</i>	25 (18,4%)	20 (15,5%)
	<i>BRCA2</i>	6 (4,4%)	7 (5,4%)
	<i>BRCA1</i> oraz <i>BRCA2</i>	0 (0,0%)	1 (0,8%)
	Brak mutacji	18 (13,2%)	20 (15,5%)
	Status nieznan	87 (64,0%)	81 (62,8%)
Wcześniejsze chemioterapie – mediana (zakres)		3 (0–11)	3 (2–8)
Wcześniejsze chemioterapie oparte na pochodnych platyny – mediana (zakres)		2 (0–7)	2 (2–8)
Komentarz		W ocenie autorów głównej publikacji do badania Study19, grupy były dobrze zbalansowane pod względem charakterystyki wyjściowej.	

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 46. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie STUDY-19 [1]-[21] (populacja z *BRCAwt*), na podstawie danych z referencji [2], [4].

Cecha		Badanie STUDY-19 [1]-[21]	
		na podstawie danych z referencji [2] – populacja z <i>BRCAwt</i>	
		Olaparyb, N=57	Placebo, N=61
Wiek – mediana (zakres)		62,0 (21-80)	63,0 (49-79)
Wiek – n (%)	<50 lat	10 (18%)	1 (2%)
	≥50 do <65 lat	20 (35%)	37 (61%)
	≥65 lat	27 (47%)	23 (38%)
Pochodzenie – n (%)		nieżydowskie 51 (89%)	nieżydowskie 58 (95%)
		żydowskie 6 (11%)	żydowskie 3 (5%)
Stopień sprawności chorych według ECOG – n (%)	0	45 (79%)	45 (74%)
	1	10 (18%)	14 (23%)
	2	1 (2%)	1 (2%)
	nieznany	1 (2%)	1 (2%)
Pierwotna lokalizacja nowotworu – n (%)	jajnik	50 (88%)	49 (80%)
	jajowód	Pozostałe	Pozostałe
	otrzewna	7 (12%)	12 (20%)
Czas do wystąpienia progresji po przedostatniej terapii opartej na związkach platyny – n (%)	6-12 miesięcy	23 (40%)	24 (39%)
	>12 miesięcy	34 (60%)	37 (61%)
Odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny – n (%)	całkowita	20 (35%)	25 (41%)
	częściowa	37 (65%)	36 (59%)

Tabela 47. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie NOVA [59]-[85], na podstawie danych z referencji [59].

Cecha		Pacjentki z germinalnymi mutacjami <i>BRCA</i>		Pacjentki bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>	
		Niraparyb (N=138)	Placebo (N=65)	Niraparyb (N=234)	Placebo (N=116)
Wiek – mediana (zakres)		57 (36-83)	58 (38-73)	63 (33-84)	61 (34-82)
Rasa – n (%)	Biała	123 (89,1%)	55 (84,6%)	201 (85,9%)	101 (87,1%)
	Czarna/azjatycka/inna/nieznana	15 (10,9%)	10 (15,4%)	33 (14,1%)	15 (12,9%)
Pochodzenie – n (%)	Nie-hiszpańskie	121 (87,7%)	57 (87,7%)	202 (86,3%)	99 (85,3%)

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Pacjentki z germinalnymi mutacjami <i>BRCA</i>		Pacjentki bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>	
		Niraparyb (N=138)	Placebo (N=65)	Niraparyb (N=234)	Placebo (N=116)
Region – n (%)	Hiszpańskie/inne/nieznane	17 (12,3%)	8 (12,3%)	32 (13,7%)	17 (14,7%)
	USA, Kanada	53 (38,4%)	28 (43,1%)	96 (41,0%)	44 (37,9%)
	Europa, Izrael	85 (61,6%)	37 (56,9%)	138 (59,0%)	72 (62,1%)
Stopień sprawności chorych według ECOG – n (%)	0	91 (65,9%)	48 (73,8%)	160 (68,4%)	78 (67,2%)
	1	47 (34,1%)	17 (26,2%)	74 (31,6%)	38 (32,8%)
Pierwotna lokalizacja nowotworu – n (%)	jajnik	122 (88,4%)	53 (81,5%)	192 (82,1%)	96 (82,8%)
	jajowód	9 (6,5%)	6 (9,2%)	18 (7,7%)	11 (9,5%)
	otrzewna	7 (5,1%)	6 (9,2%)	24 (10,3%)	8 (6,9%)
Czas do wystąpienia progresji po przedostatniej terapii opartej na związkach platyny – n (%)	6-12 miesięcy	54 (39,1%)	26 (40,0%)	90 (38,5%)	44 (37,9%)
	>12 miesięcy	84 (60,9%)	39 (60,0%)	144 (61,5%)	72 (62,1%)
Odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny – n (%)	całkowita	71 (51,4%)	33 (50,8%)	117 (50,0%)	60 (51,7%)
	częściowa	67 (48,6%)	32 (49,2%)	117 (50,0%)	56 (48,3%)
Wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu - (%)		33 (23,9%)	17 (26,2%)	62 (26,5%)	30 (25,9%)
Status germinalnej mutacji w genie <i>BRCA</i> – n (%)	<i>BRCA1</i>	85 (61,6%)	43 (66,2%)	-	-
	<i>BRCA2</i>	51 (37,0%)	18 (27,7%)	-	-
	<i>BRCA1</i> oraz <i>BRCA2</i>	9 (6,5%)	4 (6,2%)	-	-
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii – n (%)	1	1 (0,7%)	0	0	0
	2	70 (50,7%)	30 (46,2%)	155 (66,2%)	77 (66,4%)
	≥3	67 (48,6%)	35 (53,8%)	79 (33,8%)	38 (32,8%)
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii opartych na platynie – n (%)	<2	1 (0,7%)	0	0	0
	2	79 (57,2%)	37 (56,9%)	174 (74,4%)	87 (75,0%)
	>2	58 (42,0%)	28 (43,1%)	60 (25,6%)	28 (42,1%)
	Brak danych	0	0	0	1 (0,9%)
Stopień zaawansowania raka – n (%)	I lub II	23 (16,7%)	10 (15,4%)	22 (9,4%)	5 (4,3%)
	III	95 (68,8%)	46 (70,8%)	173 (73,9%)	86 (74,1%)
	IV	20 (14,5%)	9 (13,8%)	38 (16,2%)	24 (20,7%)
Komentarz		W ocenie autorów głównej publikacji do badania NOVA, grupy były dobrze zbalansowane pod względem charakterystyki wyjściowej.			

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 48. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji ogólnej włączonej do badania o akronimie NORA [86]-[97], na podstawie danych z referencji [86].

Cecha		Niraparyb (N=177)	Placebo (N=88)
Wiek – mediana (zakres)		53,0 (35-78)	55,0 (38-72)
Masa ciała, mediana (zakres) [kg]		61,0 (39,0-93,0)	60,5 (40,0-88,0)
Wskaźnik masy ciała (BMI), średnia (SD) [kg/m ²]		24,4 (3,68)	24,2 (3,36)
Pochodzenie – n (%)		Azjatyckie (chińskie) 100%	
Stopień sprawności chorych według ECOG – n (%)	0	70 (39,5%)	35 (39,8%)
	1	107 (60,5%)	53 (60,2%)
	2	-	-
	nieznany	-	-
Czas do wystąpienia progresji po przedostatniej terapii opartej na związkach platyny – n (%)	6-12 miesięcy	56 (31,6%)	28 (31,8%)
	>12 miesięcy	121 (68,4%)	60 (68,2%)
Odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny – n (%)	całkowita	91 (51,4%)	46 (52,3%)
	częściowa	86 (48,6%)	42 (47,7%)
Status germlinalnej mutacji w genie <i>BRCA</i> – n (%)	<i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>	65 (36,7%)	35 (39,8%)
	<i>BRCA1</i>	50 (28,2%)	28 (31,8%)
	<i>BRCA2</i>	14 (7,9)	7 (8,0%)
	<i>BRCA1</i> oraz <i>BRCA2</i>	1 (0,6)	0 (0)
	Brak mutacji	112 (63,3%)	53 (60,2%)
	Status nieznan	-	-
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii – n (%)	1	-	-
	2	177 (100%)	88 (100%)
	≥3	-	-
Stopień zaawansowania FIGO w momencie diagnozy – n (%)	I lub II	26 (14,7%)	17 (19,3%)
	III	128 (72,3%)	64 (72,7%)
	IV	21 (11,9%)	7 (8,0%)
	Brak danych	2 (1,1%)	0 (0%)
Podtyp histologiczny – n (%) – niskozróżnicowany, surowiczny		174 (98,3%)	86 (97,7%)
Pacjentki po drugiej operacji cytoredukcyjnej – n (%)		48 (27,1%)	21 (23,9%)
Komentarz		W ocenie autorów głównej publikacji do badania NORA, grupy były dobrze zbalansowane pod względem charakterystyki wyjściowej.	

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 49. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie OPINION [22]-[33].

Cecha		Olaparyb – tabletki (N=279)
Wiek – mediana, SD (zakres) [lata]		64,0 (9,2) [40-85]
Wiek w momencie rekrutacji, n (%)	<65 lat	132 (47,3%)
	≥65 lat	147 (52,7%)
Rasa, n (%)	Biała	273 (97,8%)
	Czarna lub afroamerykańska	1 (0,4%)
	Azjatycka	2 (0,7%)
	Inna	2 (0,7%)
	Brak danych	1 (0,4%)
Brak germlinalnych mutacji <i>BRCA</i> w czasie screeningu, n (%)	Tak	264 (94,6%)
	Nie	0
	Brak danych	15 (5,4%)
Brak germlinalnych mutacji <i>BRCA</i> potwierdzony w centralnie przeprowadzonym teście Myriad, n (%)	Tak	253 (90,7%)
	Nie	6 (2,2%)
	Test zakończony niepowodzeniem lub anulowany	20 (7,2%)
Status biomarkerów, n (%)	Mutacja <i>BRCA</i> w guzie	37 (13,3%)
	Somatyczna mutacja <i>BRCA</i>	27 (9,7%)
	Germlinalna mutacja <i>BRCA</i>	6 (2,2%)
	Somatyczna/germlinalna mutacja <i>BRCA</i> niezdefiniowana	4 (1,4%)
	Brak mutacji <i>BRCA</i> w obrębie guza	232 (83,2%)
	HRD-pozytywny (wskaźnik GIS ≥42)	94 (33,7%)
	HRD-negatywny (wskaźnik GIS <42)	115 (41,2%)
Wskaźnik GIS nieobliczony	23 (8,2%)	
Test anulowany, niepowodzenie testu lub brak wyników, n (%)		10 (3,6%)
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)	Jajnik	219 (78,5%)
	Jajowód	41 (14,7%)
	Otrzewna	19 (6,8%)
Typ histologiczny, n (%)	Surowiczny	260 (93,2%)
	Endometrioidalny	12 (4,3%)
	Inny	7 (2,5%)
Liczba wcześniejszych terapii opartych na pochodnej platyny, n (%)	2	165 (59,1%)
	3	84 (30,1%)

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Olaparyb – tabletki (N=279)
	>3	30 (10,8%)
Obiektywna odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny, n (%)	Całkowita lub brak dowodów na obecność choroby	92 (33,0%)
	Częściowa odpowiedź	194 (65,9%)
	Stabilizacja choroby (zaburzenie protokołu)	3 (1,1%)
Platynowrażliwość, n (%)	Częściowa (PFS: 6- <12 miesięcy)	88 (31,5%)
	Pełna (PFS ≥12 miesięcy)	185 (66,3%)
	Brak danych	6
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	191 (68,5%)
	1	88 (31,5%)

PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; HRD – zaburzenia [niedobór] rekombinacji homologicznej.

Tabela 50. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie L-MOCA [34]-[37], na podstawie danych z referencji [34].

Cecha		Olaparyb – tabletki (N=224)
Wiek – mediana (IQR) [lata]		54,0 (50,0-61,5)
Kobiety, n (%)		224 (100%)
Kraj, n (%)	Chiny	205 (91,5%)
	Malezja	19 (8,5%)
Wskaźnik masy ciała [BMI], średnia (SD) [kg/m ²]		23,86 (3,7)
Wskaźnik masy ciała [BMI], n (%)	≤24 kg/m ²	121 (54,0%)
	> 24 kg/m ²	103 (46,0%)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	154 (68,8%)
	1	70 (31,5%)
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)	Jajnik	203 (90,6%)
	Jajowód	10 (4,5%)
	Otrzewna	5 (2,2%)
	Inna	6 (2,7%)
Stopień zaawansowania choroby wg FIGO, w momencie diagnozy, n (%)	I	9 (4,0%)
	II	26 (11,6%)
	III	152 (67,9%)
	IV	31 (13,8%)
Podtyp histologiczny, n (%)	Nieznany	6 (2,7%)
	Surowiczy Endmetroidalny	215 (96,0%) 7 (3,1%)

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Olaparyb – tabletki (N=224)
Status mutacji <i>BRCA</i> , n (%)	Inny	2 (0,9%)
	Typu dzikiego	117 (52,2%)
	Germinalna	92 (41,1%)
	- germinalna <i>BRCA1</i>	64 (28,6%)
	- germinalna <i>BRCA2</i>	28 (12,5%)
	Somatyczna	14 (6,3%)
	- somatyczna <i>BRCA1</i>	9 (4,0%)
	- somatyczna <i>BRCA2</i>	5 (2,2%)
Status mutacji HRR (genów związanych z rekombinacją homologiczną), n (%)	Nieznany	1 (0,4%)
	Mutacje HRR obecne	128 (57,1%)
	HRR typu dzikiego	95 (42,2%)
Grupa wiekowa w momencie przyjęcia pierwszej dawki, n (%)	Nieznany	1 (0,4%)
	<65 lat	187 (83,5%)
Linia ostatniej terapii przeciwnowotworowej, n (%)	≥65 lat	37 (16,5%)
	Druga	144 (64,3%)
	Trzecia	52 (23,2%)
Wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu, n (%)	Czwarta i wyższa	28 (12,5%)
		15 (6,7%)
Odpowiedź na ostatnią linię chemioterapii opartej na pochodnych platyny, n (%)	Całkowita	79 (35,3%)
	Częściowa	154 (64,7%)
Platynowrażliwość, n (%)	PFS: <6 miesięcy	2 (0,9%)
	PFS: 6- <12 miesięcy	90 (40,2%)
	PFS ≥12 miesięcy	132 (58,9%)

PFS – przeżycie wolne od progresji choroby.

Tabela 51. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie ORZORA [38]-[40], na podstawie danych z referencji [40] i [39].

Cecha		Olaparyb – kapsułki (N=145) – subpopulacja z mutacjami germinanymi lub somatycznymi <i>BRCA</i>	Olaparyb – kapsułki (N=33) – subpopulacja z mutacjami HRR (innymi niż <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>)	Olaparyb – kapsułki (N=3) – subpopulacja bez mutacji <i>BRCA</i> i HRR
Wiek, średnia (SD) [lata]		60,1 (10,75)	62,2 (9,74)	58,7 (9,07)
Płeć żeńska, n (%)		145 (100%)	33 (100%)	3 (100%)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańskie lub łańskie	3 (2,1%)	1 (3,0%)	0 (0%)
	Niehiszpańskie lub niełańskie	142 (97,9%)	31 (93,9%)	3 (100%)

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Olaparyb – kapsułki (N=145) – subpopulacja z mutacjami germinanymi lub somatycznymi <i>BRCA</i>	Olaparyb – kapsułki (N=33) – subpopulacja z mutacjami HRR (innymi niż <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>)	Olaparyb – kapsułki (N=3) – subpopulacja bez mutacji <i>BRCA</i> i HRR
Rasa, n (%)	Nieznane	0 (0%)	1 (3,0%)	0 (0%)
	Biała	142 (97,9%)	31 (93,9%)	3 (100%)
	Azjatycka	2 (1,4%)	1 (3,0%)	0 (0%)
	Inna	1 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)
	Nieznana/brak danych	0 (0%)	1 (3,0%)	0 (0%)
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii ≥ 3 , (%)		28%	48%	bd
Częściowa odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnej platyny, (%)		45%	49%	bd

bd – brak danych.

Tabela 52. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania Nakanishi i wsp. 2021 [41].

Cecha	Olaparyb – prawdopodobnie tabletki (N=20)		Wartość p dla porównania kohort
	Pacjenci bez nawrotu w czasie leczenia olaparybem, N=11	Pacjenci z nawrotem po zastosowaniu olaparybu, N=9	
Wiek – średnia (SD) [lata]	61,36 (11,79)	62,33 (9,97)	0,847
Pacjenci z surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, n	5		1
Liczba wcześniejszych terapii, średnia (zakres)	2,63 (2-6)	4 (2-7)	0,0527
Odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny, n	Całkowita odpowiedź	9	0,172
	Częściowa odpowiedź	2	
Redukcja dawki olaparybu, n	8	1	0,00249
Redukcja dawki olaparybu, n	jednostopniowa	1	
	dwustopniowa	2	8

Nie przedstawiono charakterystyki populacji pacjentów włączonych do badania Takahiro i wsp. 2023 [42].

Tabela 53. Charakterystyka populacji pacjentów włączonej do badania Arend i wsp. 2022 [51].

Cecha	Olaparyb N=303	Niraparyb N=348	Rukaparyb N=162
Charakterystyka demograficzna ^a			
Wiek, [lata]	58,4 (10,3)	59,4 (9,4)	58,3 (8,5)
Średnia (SD)	59,0 (11,0)	59,0 (11,0)	58,0 (10,0)

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Olaparyb N=303	Niraparyb N=348	Rukaparyb N=162
Mediana (IQR)			
Kategoria wiekowa, n (%)			
18-44 lata	22 (7,3%)	17 (4,9%)	8 (4,9%)
45-64 lata	224 (73,9%)	257 (73,9%)	129 (79,6%)
≥65 lat	57 (18,8%)	74 (21,3%)	25 (15,4%)
Płatnik, n (%)			
Reklama w telewizji	243 (80,2%)	271 (77,9%)	135 (83,3%)
Uzupełnienie Medicare	60 (19,8%)	77 (22,1%)	27 (16,7%)
Rok indeksowy, n (%)			
2017	82 (27,1%)	173 (49,7%)	66 (40,7%)
2018	126 (41,6%)	134 (38,5%)	79 (48,8%)
2019	95 (31,4%)	41 (11,8%)	17 (10,5%)
Czas trwania obserwacji [dni]			
Średnia (SD)	278,9 (206,9)	341,8 (214,7)	318,9 (207,3)
Mediana (IQR)	224,0 (293,0)	295,5 (339,0)	265,0 (275,0)
Pacjenci z okresem obserwacji ≥90 dni, n (%)	242 (79,9%)	307 (88,2%)	145 (89,5%)
Charakterystyka kliniczna^b			
CCI dostosowane do NCI, średnia (SD)	0,7 (1,0)	0,9 (1,1)	0,8 (1,1)
CCI dostosowane do NCI, mediana (IQR)	0,0 (1,0)	1,0 (1,0)	0,5 (1,0)
Wyjściowa historia leczenia, n (%)			
Chemioterapia systemowa	269 (88,8%)	315 (90,5%)	146 (90,1%)
Chirurgia związana z rakiem	205 (67,7%)	150 (71,8%)	110 (67,9%)
Dowody na mutację <i>BRCA</i>, n (%)	167 (55,1%)	194 (55,7%)	97 (59,9%)
Dowód na obecność przerzutów, n (%)^c	247 (81,5%)	287 (82,5%)	135 (83,3%)
Przerzuty regionalne, n (%)	71 (23,4%)	74 (21,3%)	29 (17,9%)
Przerzuty odległe, n (%)	176 (58,1%)	213 (61,2%)	106 (65,4%)

^a cechy demograficzne mierzono w dniu pierwszego przepisania inhibitora PARP (wskaźnik); ^b charakterystykę kliniczną mierzono podczas 6-miesięcznego okresu wyjściowego, z wyłączeniem wyjściowej historii leczenia i dowodów na obecność *BRCA*, które oparto na wszystkich dostępnych danych pacjenta w historii pacjenta; ^c dowody na obecność przerzutów mierzono w 6-miesięcznym okresie wyjściowym przez pierwsze 30 dni obserwacji; CCI - Charlson Comorbidity Index; NCI - National Cancer Institute; IQR – rozstęp międzykwartylowy.

Tabela 54. Charakterystyka populacji pacjentów włączonej do badania Eakim i wsp. 2020 [52].

Cecha	Populacja ogólna, N=47
Wiek, lata (%)	
<50 lat	4 (8,5%)
≥50 do <65 lat	19 (40,4%)

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Populacja ogólna, N=47
≥65 lat	24 (51,1%)
Mediana (zakres)	66 (35 – 89)
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)	
Jajnik	45 (95,7%)
Jajowód	2 (4,3%)
Otrzewna	0 (0,0%)
Stopień zaawansowania, n (%)	
Stopień I lub II	3 (6,4%)
Stopień III	32 (68,1%)
Stopień IV	11 (23,4%)
Nieznany	1 (2,1%)
Odpowiedź na terapię opartą na platynie, n (%)	
Całkowita	39 (82,9%)
Częściowa	2 (4,3%)
Odporny	6 (12,8%)
Rodzaj użytkowania, n (%)	
Utrzymanie	32 (68,1%)
Leczenie	15 (31,9%)
Status mutacji <i>BRCA</i>, n (%)	
<i>BRCA1</i>	13 (27,7%)
<i>BRCA2</i>	6 (12,8%)
Oba	1 (2,1%)
Wcześniejsze linie chemioterapii, n (%)	
1	5 (10,5%)
2	10 (21,3%)
≥3	32 (68,1%)
Mediana (zakres)	3 (1 – 7)
Choroby współistniejące, n (%)	
0	10 (21,3%)
1	8 (17,0%)
2	9 (19,1%)
≥3	20 (42,6%)
Mediana (zakres)	2 (0 – 8)
Ubezpieczenie, n (%)	
Federalne	8 (17,0%)
Prywatne	22 (46,7%)
Oba	17 (36,1%)

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu różnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 55. Charakterystyka populacji pacjentów włączonej do badania Zhang i wsp. 2022 [53].

Cecha		Wszyscy pacjenci, N=106	Olaparyb, N=72	Niraparyb, N=34	Wartość p dla porównania kohorty olaparybu i niraparybu
Wiek, średnia (zakres) [lata]		54 (30-73)	54 (30-72)	52,5 (39-73)	0,88
Kategoria wiekowa, n (%)	<55 lat	55 (51,9%)	37 (51,4%)	18 (52,9%)	0,88
	≥55 lat	51 (48,1%)	35 (48,6%)	16 (47,1%)	
Status mutacji <i>BRCA</i> , n (%)	Obecna mutacja	23 (21,7%)	19 (26,4%)	4 (11,8%)	<0,01
	<i>BRCA</i> wt	42 (39,6%)	21 (29,2%)	21 (61,7%)	
	Nieznany	41 (38,7%)	32 (44,4%)	9 (26,5%)	
Stan sprawności wg Karnofsky'ego, n (%)	80	32 (30,2%)	19 (26,4%)	13 (38,2%)	0,21
	90	74 (69,8%)	53 (73,6%)	21 (61,8%)	
Schorzenia współistniejące, n (%)	TAK	26 (24,5%)	17 (23,6%)	9 (26,5%)	0,75
	NIE	80 (75,5%)	55 (76,4%)	25 (73,5%)	
W przeszłości rak piersi, n (%)	TAK	8 (7,6%)	5 (6,9%)	3 (8,8%)	0,71
	NIE	98 (92,4%)	67 (93,1%)	31 (91,2%)	
Przypadki raka piersi lub jajnika w rodzinie, n (%)	TAK	14 (13,2%)	12 (16,7%)	2 (5,9%)	0,22
	NIE	92 (86,8%)	60 (83,3%)	32 (94,1%)	
Przypadki innych raków w rodzinie, n (%)	TAK	27 (25,5%)	18 (25,0%)	9 (26,5%)	0,87
	NIE	79 (74,5%)	54 (75,0%)	25 (73,5%)	
Chemioterapia neoadjuwantowa, n (%)	TAK	40 (37,7%)	27 (37,5%)	13 (38,2%)	0,94
	NIE	66 (62,3%)	45 (62,5%)	21 (61,8%)	
Typ histologiczny raka jajnika, n (%)	Surowiczy, niskozróżnicowany	105 (99,1%)	71 (98,6%)	34 (100,0%)	>0,99
	Endometrioidalny	1 (0,9%)	1 (1,4%)	0 (0%)	
Stopień zaawansowania choroby wg FIGO, n (%)	I	12 (11,3%)	9 (12,5%)	3 (8,8%)	0,80
	II	12 (11,3%)	9 (12,5%)	3 (8,8%)	
	III	62 (58,5%)	42 (58,3%)	20 (58,8%)	
	IV	16 (15,1%)	9 (12,5%)	7 (20,6%)	
	Nieznany	4 (3,8%)	3 (4,2%)	1 (2,9%)	
Obecność makroskopowej choroby	Brak	67 (63,2%)	44 (61,1%)	23 (67,7%)	0,80
	Obecność	35 (33,0%)	25 (34,7%)	10 (29,4%)	
	Brak danych	4 (3,8%)	3 (4,2%)	1 (2,9%)	

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha	Wszyscy pacjenci, N=106	Olaparyb, N=72	Niraparyb, N=34	Wartość p dla porównania kohorty olaparybu i niraparybu
resztkowej, n (%)				

Tabela 56. Charakterystyka populacji pacjentów włączonej do badania Ni i wsp. 2021 [54].

Cecha	Wszyscy pacjenci, N=78 (leczeni olaparybem lub niraparybem)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]	56 (30-80)	
Kategoria wiekowa, n (%)	<55 lat	35 (44,9%)
	≥55 lat	43 (55,1%)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	42 (53,8%)
	1	36 (46,2%)
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)	Jajnik	74 (94,9%)
	Jajowód	4 (5,1%)
Stopień zaawansowania choroby wg FIGO, n (%)	I-II	10 (12,8%)
	III-IV	65 (83,3%)
	Nieznany	3 (3,8%)
Podtyp histologiczny, n (%)	Surowiczy	69 (88,5%)
	Endometrioidalny	4 (5,1%)
	Mieszany	1 (1,3%)
	Mięsak	1 (1,3%)
	Inny	1 (1,3%)
	Brak danych	2 (2,6%)
Przypadki raka w rodzinie, n (%)	TAK	15 (19,2%)
	NIE	29 (37,2%)
	Brak danych	34 (43,6%)
Platynowrażliwość, n (%)	TAK	35 (44,9%)
	NIE	14 (17,9%)
	Brak danych	29 (37,2%)
Chemioterapia neoadjuwantowa, n (%)	TAK	15 (19,2%)
	NIE	54 (69,2%)
	Brak danych	9 (11,5%)
Pierwotna/odroczonej operacja cytoredukcyjna, n (%)	TAK	74 (94,9%)
	NIE	4 (5,1%)
Druga operacja cytoredukcyjna, n (%)	TAK	16 (20,5%)
	NIE	58 (74,4%)

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Wszyscy pacjenci, N=78 (leczeni olaparybem lub niraparybem)
	Brak danych	4 (5,1%)
Wcześniejsze linie chemioterapii, n (%)	<3	35 (44,9%)
	≥3	43 (55,1%)
Status HRD, n (%)	Pozytywny	36 (46,2%)
	Negatywny	14 (17,9%)
	Nieznany	28 (35,9%)
Obecność choroby resztkowej po operacji cytoredukcyjnej, n (%)	R0	43 (55,1%)
	1 cm lub mniej	31 (39,7%)
	Ponad 1 cm	0 (0%)
	Brak danych	4 (5,1%)
Stosowany inhibitor PARP, n (%)	Olaparyb	48 (61,5%)
	Niraparyb	30 (38,5%)

R0 - brak choroby resztkowej.

Tabela 57. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie SOLO-2 (ENGOT-Ov21) [55].

Cecha		Olaparyb – tabletki (N=196)	Placebo (N=99)
Wiek – mediana (IQR)		56 (51–63)	56 (49–63)
Kliniczna odpowiedź po chemioterapii opartej na pochodnych platyny – n (%)	całkowita odpowiedź	91 (46%)	47 (47%)
	częściowa odpowiedź	105 (54%)	52 (53%)
Przedział czasu od zakończenia terapii za pomocą związków platyny do wystąpienia progresji (PFI) – n (%)	>6–12 miesięcy	79 (40%)	40 (40%)
	>12 miesięcy	117 (60%)	59 (60%)
Liczba wcześniejszych schematów leczenia zawierających pochodne platyny – n (%)	2	110 (56%)	62 (63%)
	3	60 (31%)	20 (20%)
	4	18 (9%)	12 (12%)
	≥5	7 (4%)	5 (5%)
Stosowanie bewacyzumabu przed ostatnią chemioterapią opartą na pochodnych platyny – n (%)		33 (17%)	20 (20%)
Stopień sprawności chorych według ECOG – n (%)	0	162 (83%)	77 (78%)
	1	32 (16%)	22 (22%)
	brak danych	2 (1%)	0 (0,0%)
Pierwotna lokalizacja nowotworu – n (%)	jajnik	164 (84%)	86 (87%)
	jajowód lub pierwotnie otrzewna	31 (16%)	13 (13%)

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Olaparyb – tabletki (N=196)	Placebo (N=99)
	brak danych	1 (1%)	0 (0,0%)
Początkowa wielkość głównej zmiany >2 cm – n (%)		30 (15%)	18 (18%)
Typ histologiczny – n (%)	surowiczy	183 (93%)	86 (87%)
	endometrioidalny	9 (5%)	8 (8%)
	mieszany	3 (2%)	5 (5%)
	brak danych	1 (1%)	0 (0,0%)
Mutacje germinalne <i>BRCA</i> – n (%)	<i>BRCA1</i>	132 (67%)	61 (62%)
	<i>BRCA2</i>	58 (30%)	35 (35%)
	<i>BRCA1</i> oraz <i>BRCA2</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	brak danych	6 (3%)	3 (3%)
Mutacja <i>BRCA1/2</i> potwierdzona w teście wykonanym lokalnie – n (%)		153 (78%)	83 (84%)
Komentarz		W ocenie autorów głównej publikacji do badania SOLO2, grupy były dobrze zbilansowane pod względem charakterystyki wyjściowej.	

Tabela 58. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie Wang i wsp. 2022 [56].

Cecha		Olaparyb (N=83)
Wiek - n (%) [lata]	<60 lat	48 (57,83%)
	≥60 lat	35 (42,17%)
Wiek, mediana (przedział) [lata]		58 (35-82)
Diagnoza - n (%)	Rak jajnika	81 (97,59%)
	Rak jajowodu	1 (1,20%)
	Rak jajnika i jajowodu	1 (1,20%)
Status mutacji <i>BRCA</i> – n (%)	<i>BRCA1</i>	24 (28,92%)
	<i>BRCA2</i>	7 (8,43%)
	<i>BRCA1/2</i> (nie zarejestrowana dokładnie)	3 (3,61%)
	Brak mutacji	15 (18,07%)
	Nieznany status	34 (40,96%)
Wskazania do stosowania olaparybu – n (%)	Leczenie podtrzymujące po chemioterapii pierwszego rzutu	23 (27,71%)
	Leczenie podtrzymujące po nawrocie choroby	58 (69,88%)
	Nieznany	2 (2,41%)
Początkowa dawka olaparybu – n (%)	600 mg/dobę	81 (97,59%)
	450 mg/dobę	2 (2,41%)

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 59. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie Ghosh i wsp. 2022 [57]-[58].

Cecha		Olaparyb (N=142)
Wiek – mediana (zakres) [lata]		52,0 (33-73)
BMI - średnia [kg/m ²]		26,1
Liczba pacjentów, którzy otrzymywali ≥2 wcześniejsze terapie przeciwnowotworowe - n (%)		122 (85,9%)
Status mutacji <i>BRCA</i> – n (%)	Znany	63 (44,4%), w tym: 31 (69,1%) z mutacją <i>BRCA1</i>
	Nieznany status	79 (55,6%)

16.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności, uwzględniających zastosowanie olaparybu w rozpatrywanym wskazaniu. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 8 niniejszego opracowania.

Tabela 60. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących stosowania olaparybu w populacji pacjentów z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, którzy uzyskali odpowiedź na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, bez germinalnych mutacji *BRCA*.

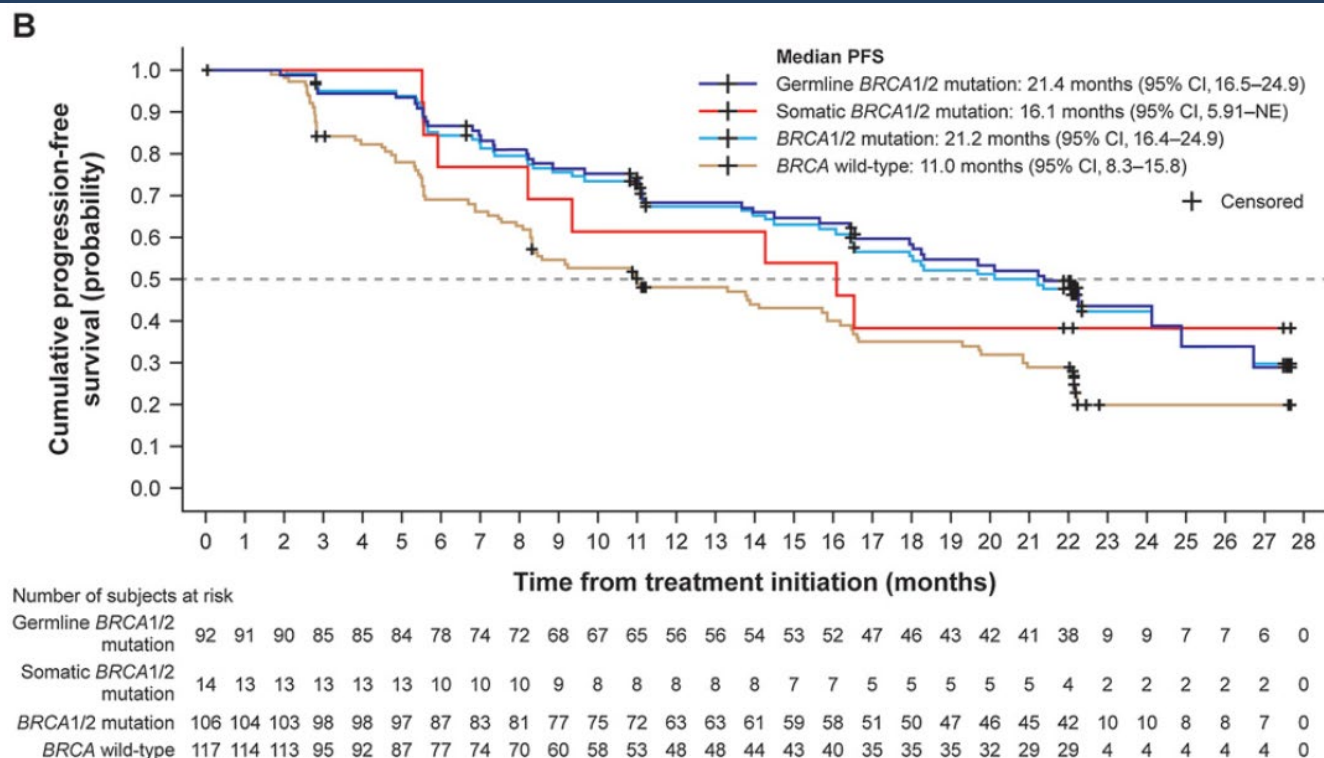
Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)	Wnioski
Badanie o akronimie L-MOCA [34]-[37] (opisane głównie na podstawie publikacji pełnotekstowej [34])	
<p><u>Metodyka</u></p> <p>W jednoramiennym, prospektywnym, otwartym badaniu III fazy o akronimie L-MOCA dokonano oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w ramach leczenia podtrzymującego (w dawce 300 mg 2x dobowo, w postaci tabletek – dawkowanie zgodne z ChPL Lynparza [44]) w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym surowiczym lub endometrioidalnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, którzy uzyskali odpowiedź (całkowitą lub częściową) na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny (N=224). Do badania kwalifikowano pacjentów niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA</i> i mutacji <i>HRR</i>, niemniej jednak przeprowadzono wcześniej zaplanowaną analizę skuteczności w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status mutacji <i>BRCA</i>, w tym w subpopulacji z <i>BRCA</i> typu dzikiego (<i>BRCAwt</i>).</p> <p>Głównym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza, definiowane jako czas od pierwszej dawki olaparybu w ramach badania do progresji lub zgonu. Przeprowadzono kliniczne i obiektywne oceny radiologiczne guza zgodnie z RECIST 1.1 na początku badania, co 12 tygodni do tygodnia 72, a następnie co 24 tygodnie do obiektywnej progresji choroby. Po progresji choroby pacjenci byli obserwowani co 12 tygodni na potrzeby dodatkowych analiz progresji choroby i przeżycia.</p> <p><u>Wyniki z zakresu skuteczności</u></p> <p>W momencie przeprowadzenia analizy pierwotnej (25 grudnia 2020 r.) 224 pacjentów otrzymywało doustnie olaparyb dwa razy dziennie (pełna populacja objęta analizą); jeden włączony pacjent zdecydował się nie otrzymywać leczenia olaparybem. Mediana okresu obserwacji wynosiła 15,5 miesiąca w populacji ogólnej, a dojrzałość danych wynosiła 62,1%. Wtórą operację cytoredukcyjną wykonano u 60 (26,8%) pacjentów. Ogółem 47,3% (n = 106) miało pozytywny wynik na</p>	<p>Terapia podtrzymująca olaparybem była wysoce skuteczna i dobrze tolerowana przez azjatyckie pacjentki z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA</i>. Badanie to podkreśla obiecującą skuteczność olaparybu w populacji azjatyckiej.</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)		Wnioski																								
<p>obecność mutacji <i>BRCA</i> [somatyczne mutacje <i>BRCA</i> stwierdzono u 6,3% (n = 14) pacjentów; germinalne mutacje <i>BRCA</i> stwierdzono 41,1% (n = 92) pacjentów], podczas gdy 52,2% (n = 117) chorych miało <i>BRCA</i> typu dzikiego (<i>BRCAwt</i>), a status <i>BRCA</i> jednego pacjenta był nieznan. W przypadku statusu mutacji HRR -128 (57,1%) pacjentów miało mutacje HRR, 95 (42,4%) pacjentów – HRR typu dzikiego, a status HRR jednego pacjenta był nieznan.</p> <p>Ponadto w abstrakcie [36] 193 pacjentów przeanalizowano pod kątem statusu HRD (niedoboru [zaburzenia] rekombinacji homologicznej) za pomocą opracowanego lokalnie testu HRD (Teddy Laboratory, Szanghaj, Chiny, który określa dwa główne składniki, status <i>tBRCA1/2</i> i wynik LOH (utrata heterozygotyczności), HRD dodatni wskazuje na obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji <i>BRCA</i> lub wynik LOH $\geq 0,4$).</p> <p>Z uwagi na cel analizy klinicznej wyniki z zakresu skuteczności z badania L-MOCA podano dla populacji pacjentów bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>.</p> <p>Tabela 61. Skuteczność kliniczna olaparybu raportowana w badaniu L-MOCA, w zależności od statusu mutacji <i>BRCA1/2</i> (dane zbierane do 12.2020 roku) – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) [34], [35], [36].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Status mutacji <i>BRCA</i>/subpopulacja</th> <th>Liczba zdarzeń, n (%)</th> <th>Grupa badana, Olaparyb Mediana [95% CI] (miesiące)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pacjenci z somatycznymi mutacjami <i>BRCA</i></td> <td>8 (3,6%)</td> <td>16,1 [5,9; nie oszacowano]</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci z <i>BRCAwt</i></td> <td>82 (36,6%)</td> <td>11,0 [8,3; 15,8]</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci z mutacjami HRR</td> <td>69 (30,8%)</td> <td>18,3 [14,5; 24,1]</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci z HRRwt</td> <td>69 (30,8%)</td> <td>13,3 [8,3; 16,5]</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci z HRD i <i>BRCAwt</i></td> <td>35 (64,8%)</td> <td>15,8 [6,9; 22,1]</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci bez HRD</td> <td>23 (82,1%)</td> <td>9,2 [7,5; 13,8]</td> </tr> <tr> <td>Pacjenci z nieznanym statusem HRD</td> <td>27 (69,2%)</td> <td>16,4 [7,5; 20,8]</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>BRCAwt</i> – gen <i>BRCA</i> typu dzikiego, HRR – geny związane z rekombinacją homologiczną, HRD – zaburzenia [niedobór] rekombinacji homologicznej.</p> <p>Oszacowana mediana przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w badaniu L-MOCA wynosiła:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 11,0 miesiący w subpopulacji z <i>BRCA</i> typu dzikiego; • 16,1 miesiący w subpopulacji z somatycznymi mutacjami <i>BRCA</i>; • 18,3 miesiący w subpopulacji z mutacjami HRR; • 13,3 miesiący w subpopulacji z HRR typu dzikiego; • 15,8 miesiący w subpopulacji z HRD i <i>BRCAwt</i>; • 9,2 miesiący w subpopulacji bez HRD; • 16,4 miesiący w subpopulacji z nieznanym statusem HRD. 		Status mutacji <i>BRCA</i> /subpopulacja	Liczba zdarzeń, n (%)	Grupa badana, Olaparyb Mediana [95% CI] (miesiące)	Pacjenci z somatycznymi mutacjami <i>BRCA</i>	8 (3,6%)	16,1 [5,9; nie oszacowano]	Pacjenci z <i>BRCAwt</i>	82 (36,6%)	11,0 [8,3; 15,8]	Pacjenci z mutacjami HRR	69 (30,8%)	18,3 [14,5; 24,1]	Pacjenci z HRRwt	69 (30,8%)	13,3 [8,3; 16,5]	Pacjenci z HRD i <i>BRCAwt</i>	35 (64,8%)	15,8 [6,9; 22,1]	Pacjenci bez HRD	23 (82,1%)	9,2 [7,5; 13,8]	Pacjenci z nieznanym statusem HRD	27 (69,2%)	16,4 [7,5; 20,8]	
Status mutacji <i>BRCA</i> /subpopulacja	Liczba zdarzeń, n (%)	Grupa badana, Olaparyb Mediana [95% CI] (miesiące)																								
Pacjenci z somatycznymi mutacjami <i>BRCA</i>	8 (3,6%)	16,1 [5,9; nie oszacowano]																								
Pacjenci z <i>BRCAwt</i>	82 (36,6%)	11,0 [8,3; 15,8]																								
Pacjenci z mutacjami HRR	69 (30,8%)	18,3 [14,5; 24,1]																								
Pacjenci z HRRwt	69 (30,8%)	13,3 [8,3; 16,5]																								
Pacjenci z HRD i <i>BRCAwt</i>	35 (64,8%)	15,8 [6,9; 22,1]																								
Pacjenci bez HRD	23 (82,1%)	9,2 [7,5; 13,8]																								
Pacjenci z nieznanym statusem HRD	27 (69,2%)	16,4 [7,5; 20,8]																								

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Rysunek 13. Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) w zależności od statusu mutacji *BRCA*, w badaniu L-MOCA (dane zbierane do grudnia 2020 roku; krzywe przeżycia oszacowane metodą Kaplana-Meiera) [34].

W przypadku analiz PFS w zależności od wieku, odpowiedzi na chemioterapię czy innych czynników prognostycznych czy też czasu do kolejnych terapii przeciwnowotworowych, drugiej progresji choroby, przerwania leczenia czy pozostania na terapii, wyniki podano jedynie w populacji ogólnej, niezależnie od statusu mutacji *BRCA1/2*, zatem nie przedstawiono tych danych w analizie klinicznej.

Profil bezpieczeństwa

Dane z zakresu bezpieczeństwa terapii podano jedynie w populacji ogólnej, bez względu na status mutacji *BRCA*.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 62. Profil bezpieczeństwa olaparybu w badaniu L-MOCA – populacja ogólna, niezależnie od statusu mutacji *BRCA* (dane zbierane do 12.2020 roku) [34], [35].

	Olaparyb, N=224, n (%)	
	Stopnia nasilenia 1 lub 2	Stopnia nasilenia 3 lub 4
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	222 (99,1%)	
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia	109 (48,7%)	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (działania niepożądane)	220 (98,2%)	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (działania niepożądane) ≥ 3 stopnia nasilenia	96 (42,9%)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane	57 (25,4%)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	39 (17,4%)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	22 (9,8%)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, związane z leczeniem	21 (9,4%)	
Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u >10% pacjentów		
Niedokrwistość	115 (51,4%)	56 (25,0%)
Nudności	120 (53,6%)	1 (0,4%)
Leukopenia	46 (20,5%)	8 (3,6%)
Wymioty	52 (23,2%)	5 (2,2%)
Neutropenia	30 (13,4%)	12 (5,4%)
Obniżenie apetytu	41 (18,3%)	0 (0%)
Kaszel	26 (11,6%)	0 (0%)
Zapalenie jamy nosowej i gardła	26 (11,6%)	0 (0%)
Trombocytopenia	18 (8,1%)	6 (2,7%)

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia wg. CTCAE wyniosła 99,1%; najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia były niedokrwistość (76,4%), nudności (54,0%) i leukopenia (24,1%). Zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub wyższego zgłoszono u 48,7% pacjentów; wśród nich najczęściej raportowano niedokrwistość (25,0%), obniżoną liczbę neutrofilii (14,3%) i obniżoną liczbę płytek krwi (4,9%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 57 (25,4%) pacjentów, z czego 39 (17,4%) przypadków było związanych z leczeniem. Stwierdzono trzy przypadki (1,3%) zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (AML), z których dwa wystąpiły w okresie leczenia. Mediana czasu ekspozycji na olaparyb wynosiła

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)	Wnioski
<p>300,5 dni (IQR, 169,0–552,0), a mediana dawki dobowej olaparybu wynosiła 589,5 mg (IQR, 508,1–596,5). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem doprowadziły do zmniejszenia dawki u 100 (44,6%) pacjentów i przerwania leczenia u 21 (9,4%) pacjentów.</p>	
Badanie o akronimie ORZORA [38]-[40], opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych oraz danych z rejestru badań klinicznych	
<u>Metodyka</u>	
<p>W jednoramiennym, prospektywnym, otwartym badaniu IV fazy o akronimie ORZORA dokonano oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w ramach leczenia podtrzymującego (w dawce 400 mg 2x dobowo, w postaci kapsułek) w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, którzy uzyskali odpowiedź (całkowitą lub częściową) na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny (N=181). Do badania kwalifikowano pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z germinalnymi lub somatycznymi mutacjami <i>BRCA</i> (patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi); • z mutacjami w genach HRR, z wykluczeniem mutacji <i>BRCA1/2</i>. <p>Głównym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), w ocenie badacza, definiowane jako czas od rekrutacji do badania do progresji choroby (na podstawie kryteriów RECIST 1.1) lub zgonu (w zależności co wystąpiło jako pierwsze).</p>	
<u>Wyniki z zakresu skuteczności</u>	
<p>W momencie przeprowadzenia analizy dnia 25 czerwca 2021 r., 145 pacjentów miało mutacje <i>BRCA</i> (w tym 55 somatyczne, a 87 germinalne), 33 chorych miało mutacje HRR inne niż <i>BRCA</i>, a 3 pacjentów miało nieznaną status mutacji <i>BRCA</i> i HRR. Analizę danych z zakresu PFS przeprowadzono w kwietniu 2020 roku, a mediana okresu obserwacji wynosiła wtedy 22,3 miesiąca.</p>	
<p>Z uwagi na cel analizy klinicznej wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa z badania ORZORA podano dla subpopulacji pacjentów z mutacjami HRR innymi niż <i>BRCA</i>, która w największym stopniu była zbieżna z populacją wnioskowaną dla olaparybu.</p>	
<p>Tabela 63. Skuteczność kliniczna olaparybu raportowana w badaniu ORZORA (dane zbierane do 06.2021)* – wskaźniki przeżycia, w subpopulacji z mutacjami HRR, innymi niż mutacje <i>BRCA</i>, a także pozostałe wyniki z zakresu skuteczności klinicznej [38], [39], [40].</p>	
	Olaparyb, N=33 – subpopulacja z mutacjami HRR innymi niż <i>BRCA</i>
Zgony, n (%)	14 (42,4%)
Przeżycie całkowite, mediana [95% CI] [miesiące]	44,9 [28,9; nie oszacowano]
36-miesięczne przeżycie całkowite, % [95% CI]	56,6 [36,8; 72,4]
36-miesięczne przeżycie bez drugiej progresji choroby, % [95% CI]	24,7 [21,8; 36,1] (dane zbierane do 2020 roku)
Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu, mediana [95% CI] [miesiące]	16,4 [10,9; 19,3] (dane zbierane do 2020 roku)
Liczba progresji, n (%)	22 (67%)
<p>*w tabeli umieszczono dane z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, o ile takie były dostępne.</p>	
<p>W finalnej analizie danych mediana przeżycia całkowitego wynosiła 44,9 miesiąca w subpopulacji pacjentów z mutacjami HRR innymi niż <i>BRCA</i>, a mediana czasu wolnego od progresji choroby lub zgonu 16,4 miesiąca. Jakość życia pacjentów ulegała poprawie w początkowych etapach leczenia (w populacji ogólnej).</p>	

Analizy eksploracyjne przeprowadzone w ramach badania ORZORA wskazują na podobną wysoką skuteczność olaparybu w populacji pacjentów z mutacjami HRR innymi niż *BRCA*.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)		Wnioski
<p>Jakość życia była porównywalna w kohortach z mutacjami <i>BRCA</i> i somatycznymi mutacjami <i>BRCA</i> (najlepsza ogólna zmiana od wartości początkowej: poprawa 22% vs 21%; brak zmiany 69 vs 68%; pogorszenie odpowiednio u 11% vs 12% pacjentów) [39].</p> <p style="text-align: center;">Profil bezpieczeństwa</p> <p>W referencji [40] podano wyniki z zakresu bezpieczeństwa w poszczególnych subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na status mutacji <i>BRCA</i>. Poniżej przedstawiono tylko wyniki w podgrupie z mutacjami HRR ale bez mutacji <i>BRCA1/2</i>.</p> <p>Tabela 64. Profil bezpieczeństwa olaparybu w badaniu ORZORA – w subpopulacji z mutacjami HRR, innymi niż mutacje <i>BRCA</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane i nieciężkie zdarzenia niepożądane notowane u $\geq 5\%$ w rozpatrywanej kohorcie [40].</p>		
Punkt końcowy	Olaparyb, N=32 – subpopulacja z mutacjami HRR innymi niż <i>BRCA</i> n (%)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane	7 (21,88%)	
Nieciężkie zdarzenie niepożądane	29 (90,63%)	
Nieciężka anemia	11 (34,38%)	
Nieciężkie wzdęcia	3 (9,38%)	
Nieciężki ból brzucha	8 (25,0%)	
Nieciężki ból podbrzusza	3 (9,38%)	
Nieciężkie zaparcia	5 (15,63%)	
Nieciężka biegunka	8 (25,0%)	
Nieciężki refluks	2 (6,25%)	
Nieciężkie nudności	19 (59,38%)	
Nieciężkie wymioty	10 (31,25%)	
Nieciężka niestrawność	5 (15,63%)	
Nieciężkie hemoroidy	2 (6,25%)	
Nieciężkie zmęczenie [astenia]	2 (6,25%)	
Nieciężkie zmęczenie [fatigue]	15 (46,88%)	
Nieciężka gorączka	2 (6,25%)	
Nieciężkie napalenie jamy nosowej i gardła	2 (6,25%)	
Nieciężka infekcja dróg oddechowych	2 (6,25%)	
Nieciężka infekcja dróg moczowych	4 (12,50%)	
Nieciężka kandydoza ust	2 (6,25%)	

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)		Wnioski
Nieciężki wzrost kreatyniny we krwi	4 (12,50%)	
Nieciężkie obniżenie apetytu	5 (16,53%)	
Nieciężka hipomagnezemia	2 (6,25%)	
Nieciężki ból pleców	3 (9,38%)	
Nieciężki ból mięśni	2 (6,25%)	
Nieciężki ból kończyn	3 (9,38%)	
Nieciężkie skurcze mięśni	2 (6,25%)	
Nieciężkie zawroty głowy	5 (15,63%)	
Nieciężkie zaburzenia smaku	4 (12,50%)	
Nieciężki ból głowy	6 (18,75%)	
Nieciężka bezsenność	1 (3,13%)	
Nieciężki kaszel	6 (18,75%)	
Nieciężka duszność	6 (18,75%)	
Nieciężki ból jamy ustnej i gardła	2 (6,25%)	
Nieciężkie łysienie	2 (6,25%)	
Nieciężka wysypka	3 (9,38%)	
Nieciężka zakrzepica żył głębokich	2 (6,25%)	
<p>Ciężkie zdarzenia nieporządne raportowano u 21,88% pacjentów z mutacjami HRR innymi niż mutacje <i>BRCA</i>, a nieciężkie zdarzenia niepożądane u 90,63% chorych. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: neutropenia, ból brzucha, zaparcia, biegunki, nudności, wymioty, niestrawność, zmęczenie, obniżenie apetytu, zawroty głowy, kaszel, duszność o nieciężkim przebiegu.</p> <p>Nie odnotowano nowego nowotworu pierwotnego w momencie wstępnej analizy, ale odnotowano 4 przypadki zespołu mielodysplastycznego, wśród wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu [38].</p>		
Badanie Nakanishi i wsp. 2021 [41] – badanie obserwacyjne		
<p>Celem retrospektywnego badania kohortowego Nakanishi i wsp. 2021 [41] było określenie klinicznych biomarkerów odpowiedzi na olaparyb, w populacji pacjentów (N=20) z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, bez znanego statusu mutacji <i>BRCA</i>. Pacjentów podzielono na kohorty wyodrębnione ze względu na nawrót choroby po zastosowaniu olaparybu (w dawce 400-600 mg/dobę): z nawrotem choroby podczas stosowania tego leku (N=9) i bez nawrotu choroby podczas stosowania olaparybu (N=11). Ogólnie w przypadku wszystkich pacjentów średni czas trwania terapii olaparybem wynosił 12,9 miesiąca (zakres: 4-30 miesięcy).</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki z zakresu skuteczności/badania biomarkerów</u></p>		<p>Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku stosowania olaparybu w nawrotowym, platynowrażliwym raku jajnika, z nieznanym statusem mutacji <i>BRCA</i> wnosila 12,9 miesiąca. Na</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, w których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)	Wnioski		
<p>Pacjenci, u których doszło do nawrotu, byli leczeni większą liczbą wcześniejszych schematów opartych na platynie przed olaparybem (średnio 4 schematy) niż pacjenci, u których nie doszło do nawrotu (średnio 2,63 schematy). Badania immunohistochemiczne wykazały nadekspresję p53 w 6 z 20 przypadków, brak OR= 1 95% CI: 0,0422; 23,671).</p> <p>Średni czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) w okresie obserwacji wyniósł 12,9 miesiąca. Zastosowanie zmodyfikowanych kryteriów RECIST (wersja 1.1) po leczeniu pochodnymi platyny wykazało całkowitą odpowiedź na leczenie u 13 pacjentów i częściową u 7. Odsetek całkowitych odpowiedzi był niższy u pacjentów z nawrotem, a odsetek częściowych odpowiedzi - wyższy, ale różnice te nie były statystycznie istotne w porównaniu z pacjentami bez nawrotu. Zmniejszenie dawki olaparybu było znacznie częstsze w grupie z nawrotem (8/11; 73%; w porównaniu z 1/9, 11% u pacjentów bez nawrotu; p = 0,00249).</p> <p>Zbadano związek liczby neutrofilów z liczbą limfocytów i jego związek ze skutecznością olaparybu. Współczynnik korelacji iloczynny Pearsona dla stosunku liczby neutrofilów z liczbą limfocytów przy nawrocie (rNLR) i przed zastosowaniem olaparybu wyniósł 0,473 (95% CI: 0,0383; 0,757, p = 0,0353).</p> <p>Łącząc dane dla rNLR i liczby wcześniejszych terapii opartych na pochodnych platyny, uzyskano wyniki NLPN [tj. $NLPN=rNLR \times \text{liczba wcześniejszych terapii opartych na pochodnych platyny}$]. Pole powierzchni krzywej dla przeżycia wolnego od progresji choroby w nawrotowym raki jajnika wyniosło 0,828 (95% CI: 0,611–1), a progowa wartość wyniku NLPN, przy której suma czułości i swoistości jest maksymalna, wyniosła 7,51 (czułość = 0,909, swoistość = 0,778). Następnie pacjentów pogrupowano według wysokich (>7,51) i niskich (<7,51) wyników NLPN. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 11,4 miesiąca w grupie z wysokim wynikiem NLPN (95% CI: 3,8–nie oszacowano). Mediana PFS nie została osiągnięta w grupie z niskim wynikiem NLPN (95% CI: 21,8–nie oszacowano, p = 0,0185). Stwierdzono wyraźną korelację między stopniem zmniejszenia dawki olaparybu a nawrotem choroby (p = 0,00249) oraz brak korelacji między wynikiem NLPN i zmniejszenie dawki (p = 0,202). Jako predyktora nie uwzględniano redukcji dawki po rozpoczęciu leczenia.</p>	<p>niższe ryzyko nawrotu w czasie leczenia olaparybem na wpływ wskaźnik NLPN >7,51 [tj. stosunek liczby neutrofilów/do limfocytów x liczba wcześniejszych terapii opartych na pochodnych platyny]. Wykazano również istotną korelację pomiędzy stopniem redukcji dawki olaparybu a nawrotem.</p>		
<p>Tabela 65. Wyniki badań laboratoryjnych przed i po leczeniu olaparybem, w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, z nieznanym statusem mutacji <i>BRCA</i> [41].</p>			
	Pacjenci bez nawrotu w czasie leczenia olaparybem, N=11	Pacjenci z nawrotem po zastosowaniu olaparybu, N=9	Wartość p
W momencie nawrotu, średnia (SD)			
Stosunek liczby neutrofilów do limfocytów	2,12 (0,85)	3,00 (1,26)	0,080
Ogólnoustrojowy wskaźnik zapalny	537,64 (308,63)	684,11 (376,95)	0,352
Poziom dehydrogenazy mleczanowej (U/l)	195,18 (37,39)	205,20 (72,40)	0,693
Poziom białka c-reaktywnego (mg/l)	0,36 (0,57)	1,33 (2,45)	0,217
Poziom markera CA 125 (U/ml)	143,92 (154,55)	591,73 (850,50)	0,102
Przed leczeniem olaparybem, średnia (SD)			
Stosunek liczby neutrofilów do limfocytów	1,86 (0,86)	2,34 (0,95)	0,254
Ogólnoustrojowy wskaźnik zapalny	407,75 (249,70)	400,09 (237,71)	0,944
Poziom dehydrogenazy mleczanowej (U/l)	186,10 (40,86)	203,33 (43,87)	0,388
Poziom białka c-reaktywnego (mg/l)	1,07 (2,77)	0,18 (0,23)	0,382

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)				Wnioski
Poziom markera CA 125 (U/ml)	56,11 (79,02)	92,21 (174,72)	0,546	
Badanie Takahiro i wsp. 2023 [42] – badanie obserwacyjne				
<p style="text-align: center;"><u>Metody</u></p> <p>Celem retrospektywnego, jednoramiennego, jednoośrodkowego (populacja japońska) badania Takahiro i wsp. 2023 [42] była ocena efektu leczenia i czynników prognostycznych u pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika leczonych terapią podtrzymującą olaparybem od kwietnia 2018 roku do października 2021 roku. Nie zawarto informacji na temat dawkowania ani schematu leczenia olaparybem.</p> <p>W ramach badania przeprowadzono test w kierunku niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD) u 28/50 pacjentów, z których 21 było HRD-pozytywnych. U pozostałych pacjentów status HRD/BRCA był negatywny lub nieznan.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki z zakresu skuteczności</u></p> <p>Mediana czasu wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) w ogólnej postaci pacjentów podczas leczenia podtrzymującego olaparybem wyniosła odpowiednio 8,2 miesiąca i 35,2 miesiąca;</p> <p>Mediana PFS w subpopulacji pacjentów HRD-pozytywnych wynosiła odpowiednio 16 miesięcy, dla OS nie została osiągnięta;</p> <p>Mediana PFS/OS w subpopulacji pacjentów bez HRD/o statusie nieznanym wynosiła odpowiednio 6,5 miesiąca i 23,2 miesiąca, co wykazywało na istotną statystycznie różnicę względem pacjentów z subpopulacji HRD-pozytywnej ($p=0,006$, $p=0,003$);</p> <p>Inne czynniki prognostyczne, takie jak skuteczność chemioterapii przed leczeniem olaparybem i stężenie CA125, nie wykazały istotnych statystycznie zmian w populacji ogólnej ani w poszczególnych subpopulacjach.</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych przerwano u 1 z 50 pacjentów (2%).</p>				<p style="text-align: center;">Lepsze wskaźniki przeżycia (PFS, OS) uzyskano w populacji pacjentów z HRD; w subpopulacji bez HRD/z nieznanym statusem HRD PFS zostało oszacowane na 6,5 miesiąca a OS na 23,2 miesiąca.</p>
Porównanie pośrednie Sackeyfio i wsp. 2017 [43]				
<p style="text-align: center;"><u>Metodyka</u></p> <p>A abstrakcie [43] przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Bayesowską skuteczności i bezpieczeństwa niraparybu (z badania NOVA), dla populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i> względem olaparybu (subpopulacja z <i>BRCAwt</i>) z badania STUDY-19. Analizy skuteczności przeprowadzono z uwzględnieniem przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie badacza i niezależnej komisji oceniającej (IRC), analizując współczynniki ryzyka HR dla przeżycia wolnego od progresji i czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej. W analizie bezpieczeństwa obliczono iloraz szans (OR) dla jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych stopnia nasilenia ≥ 3, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania podawania, zmniejszenia dawkowania i przerwania leczenia.</p> <p>Z uwagi na fakt, że niniejsze opracowanie nie stanowi badania pierwotnego, odstąpiono od jego oceny metodologicznej.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki z zakresu skuteczności</u></p> <p>Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badacza – olaparyb vs niraparyb: HR=0,94 [CrI: 0,54; 1,65];</p> <p>Przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie zaślepionej komisji – olaparyb vs niraparyb: HR=1,25 [CrI: 0,67; 2,30];</p> <p>Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej – olaparyb vs niraparyb: HR=0,78 [0,47; 1,30].</p> <p>Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych różnic pomiędzy olaparybem a niraparybem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w subpopulacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, bez mutacji <i>BRCA</i>.</p>				<p style="text-align: center;">Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność olaparybu i niraparybu, i lepszy profil bezpieczeństwa olaparybu pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia w subpopulacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, bez mutacji <i>BRCA</i>.</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Wynik (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa)	Wnioski
<p style="text-align: center;">Profil bezpieczeństwa</p> <p>Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia – olaparyb vs niraparyb: OR=0,34 [95% CrI: 0,13; 0,90]; Zdarzenia niepożądane prowadzące do wstrzymania leczenia – olaparyb vs niraparyb: OR=0,54 [95% CrI: 0,16; 2,06]; Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – olaparyb vs niraparyb: OR=0,16 [95% CrI: 0,01; 2,18]; Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawkowania – olaparyb vs niraparyb: OR=0,21 [0,04; 1,21]</p> <p>Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych różnic pomiędzy olaparybem a niraparybem w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania leczenia, przerwania leczenia czy redukcji dawkowania, w subpopulacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, bez mutacji <i>BRCA</i>. Wykazano natomiast istotnie niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia w wyniku stosowania olaparybu, w porównaniu z niraparybem.</p>	

*BRCA*wt – gen *BRCA* typu dzikiego; CI – przedział ufności; CrI – przedział wiarygodności; NLPN - stosunek liczby neutrofilów/do limfocytów x liczba wcześniejszych terapii opartych na pochodnych platyny; OR – iloraz szans; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (lub zgonu); OS – przeżycie całkowite.

16.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono 7 badań nieopublikowanych [110]-[111], [112], [113], [114], [115], [116], [117], dotyczących zastosowania olaparybu w monoterapii w leczeniu podtrzymującym chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które uwzględniały lub potencjalnie mogą w przyszłości uwzględniać wyniki dla subpopulacji bez mutacji *BRCA1/2*.

Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla dalszej oceny klinicznej produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały opisane w tabeli poniżej.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 66. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez mutacji *BRCA1/2* lub niezależnie od statusu mutacji *BRCA*.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacje o interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[110] - [111]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04091204 2018-000617-20 Akronim: MITO31</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A phase II trial of Olaparib in patients with recurrent ovarian cancer wild type for germline and somatic <i>BRCA 1</i> and 2 genes: The MITO 31 translational study.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> ISTITUTO NAZIONALE TUMORI - IRCCS FONDAZIONE PASCALE (National Cancer Institute, Naples)</p>	<p><u>Metodyka badania:</u> Badanie fazy II, interwencyjne, jednoramienne, wieloosrodkowe, otwarte.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 3 lata</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - przeżycie wolne od progresji choroby [ramy czasowe: do 24 miesięcy]; - przeżycie wolne od progresji choroby [ramy czasowe: do 36 miesięcy]; - toksyczność o najwyższym odnotowanym stopniu nasilenia u pacjenta [Ramy czasowe: oceniane w każdym cyklu co 28 dni (podczas leczenia podtrzymującego), do 30 dni po odstawieniu olaparybu], ocenione zgodnie z Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) wersja 5.0; - wskaźnik odpowiedzi [Ramy czasowe: do 24 miesięcy], zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST) w wersji 1.1</p>	Rekrutacja w toku	<p><u>Pacjentki z histologicznie zdiagnozowanym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (w tym pierwotnym rakiem otrzewnej i/lub jajowodu)</u></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - ukończone 18 lat, - pacjentki z histologicznie zdiagnozowanym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (w tym pierwotnym rakiem otrzewnej i/lub jajowodu), - udokumentowany brak mutacji somatycznych i germinalnych genów <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, co do których przewiduje się, że są szkodliwe lub podejrzewa się, że są szkodliwe, - stan sprawności ECOG 0-2, - przewidywana długość życia pacjentów wynosząca co najmniej 16 tygodni, - podpisana świadoma zgoda uzyskana przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur i leczenia w ramach badania, jako potwierdzenie świadomości i chęci pacjenta do spełnienia wymagań badania, - dostępność próbek guza i krwi do analiz molekularnych, - pacjenci, którzy przed randomizacją otrzymali co najmniej 2 poprzednie linie terapii zawierającej platynę.</p>	200 pacjentów	<p>Lek: tabletki olaparybu</p> <p>Olaparyb podawany doustnie w dawce 300 mg dwa razy na dobę w sposób ciągły jako leczenie podtrzymujące po chemioterapii opartej na platynie.</p> <p>Celem pracy jest zbadanie prognostycznego profilu klinicznego i molekularnego biomarkerów w populacji pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania z <i>BRCA</i> typu dzikiego leczonych olaparybem jako leczenie podtrzymujące po odpowiedzi na terapię opartą na platynie jako</p>	4 lipca 2019 – 1 września 2022

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacje o interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>W przypadku przedostatniego kursu chemioterapii przed włączeniem do badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjent zdefiniowany jako wrażliwy na platynę po tym leczeniu, tzn. z progresją choroby po okresie dłuższym niż 6 miesięcy po zakończeniu ostatniej dawki chemioterapii platyną; <p>W opinii badacza pacjenci muszą mieć odpowiedź radiologiczną (odpowiedź częściową lub całkowitą) zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub mogą nie mieć objawów choroby (jeśli optymalna operacja cytoredukcyjna została przeprowadzona przed chemioterapią) i nie ma dowodów na wzrost CA-125 w porównaniu z wartością nadiru po zakończeniu tego kursu chemioterapii;</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjent musiał otrzymać co najmniej 4 cykle chemioterapii opartej na platynie (np. karboplatyna lub cisplatyna zgodnie ze standardową praktyką kliniczną), - pacjenci musieli zostać zakwalifikowani w ciągu 8 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii, - leczenie podtrzymujące, w tym bewacyzumab, jest dozwolone pod koniec przedostatniego schematu platyny, - kobiety w wieku rozrodczym lub po menopauzie: ujemny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania i 		leczenie nawrotów platyny wrażliwej.	

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacje o interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>potwierdzone przed leczeniem w dniu 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> - prawidłowa czynność narządów i szpiku kostnego mierzona w ciągu 28 dni przed podaniem badanego leku, jak określono poniżej: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina $\geq 10,0$ g/dl bez transfuzji krwi w ciągu ostatnich 28 dni; • Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$; • Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$; • Bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ górna granica normy (GGN); <ul style="list-style-type: none"> • Aminotransferaza asparaginianowa (AST) (transaminaza szczawiooctowa w surowicy (SGOT)/ aminotransferaza alaninowa (ALT) (transaminaza pirogronianowo-glutaminowa (SGPT) $\leq 2,5 \times$ górna granica normy danej instytucji, chyba że występują przerzuty do wątroby, w takim przypadku muszą one być $\leq 5 \times$ GGN • klirens kreatyniny oszacowany za pomocą równania Cockcrofta-Gaulta ≥ 51 ml/min; • Szacowany klirens kreatyniny = $(140 - \text{wiek [lata]}) \times \text{masa ciała (kg)} \times F$ a kreatynina w surowicy (mg/dl) $\times 72$ a gdzie $F=0,85$ dla kobiet i $F=1$ dla mężczyzn <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - historia lub dowody synchronicznego pierwotnego raka endometrium, chyba że spełnione 			

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacje o interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>są wszystkie poniższe kryteria związane z rakiem endometrium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stadium \leq IA • nie więcej niż powierzchowna inwazja myometrium; • brak inwazji naczyń limfatycznych; • niezbyt słabo zróżnicowany (stopień 3 lub rak brodawkowaty surowiczy lub jasnokomórkowy), <p>- inne nowotwory złośliwe w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry, leczonego z intencją wyleczenia raka szyjki macicy in situ, raka przewodowego in situ (DCIS), stadium 1, raka endometrium 1 stopnia lub innych guzów litych, w tym chłoniaków (bez zajęcia szpiku kostnego) leczonych z intencją wyleczenia, bez objawów choroby przez > 5 lat,</p> <p>- spoczynkowe EKG z odstępem QTc > 470 ms w 2 lub więcej punktach czasowych w ciągu 24 godzin lub w wywiadzie rodzinnym zespół wydłużonego odstępu QT,</p> <ul style="list-style-type: none"> - udział w innym badaniu klinicznym z produktem badanym w trakcie chemioterapii bezpośrednio przed randomizacją, - pacjenci otrzymujący jakąkolwiek radioterapię ogólnoustrojową (z wyjątkiem przyczyn paliatywnych) w ciągu 3 tygodni przed badanym leczeniem, - jednoczesne stosowanie znanych silnych inhibitorów CYP3A (np. 			

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacje o interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>itakonazol, telitromycyna, klarytromycyna, inhibitory proteazy wzmocnione rytonawirem lub kobicystatem, indynawir, sakwinawir, nelfinawir, boceprewir, telaprewir) lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A (np. cyprofloksacyna, erytromycyna, diltiazem, flukonazol, werapamil). Wymagany okres wyłukiwania przed rozpoczęciem stosowania olaparybu wynosi 2 tygodnie,</p> <p>- jednoczesne stosowanie znanych silnych (np. fenobarbital, enzalutamid, fenytoina, ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, karbamazepina, newirapina i ziele dziurawca) lub umiarkowanych induktorów CYP3A (np. bozentan, efawirenz, modafinil). Wymagany okres wyłukiwania przed rozpoczęciem leczenia olaparybem wynosi 5 tygodni dla enzalutamidu lub fenobarbitalu oraz 3 tygodnie dla innych leków,</p> <p>- utrzymująca się toksyczność [$>$Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) stopień 2)] spowodowana wcześniejszym leczeniem raka, z wyłączeniem łysienia</p> <p>- pacjenci z zespołem mielodysplastyczny (MDS)/ostrą białaczką szpikową (AML) lub z cechami sugerującymi MDS/AML,</p> <p>- pacjenci z objawowymi niekontrolowanymi przerzutami do mózgu. Skanowanie w celu</p>			

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacje o interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>potwierdzenia braku przerzutów do mózgu nie jest wymagane. Pacjent może otrzymać stałą dawkę kortykosteroidów przed i w trakcie badania, o ile zostały one rozpoczęte co najmniej 4 tygodnie przed leczeniem,</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z uciskiem rdzenia kręgowego, chyba że uznano, że otrzymali ostateczne leczenie z tego powodu i mają dowody na klinicznie stabilną chorobę przez 28 dni, - poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia w ramach badania; pacjenci muszą wyzdrowieć po jakichkolwiek skutkach jakichkolwiek poważnych zabiegów chirurgicznych, - pacjenci uznani za osoby o słabej kondycji medycznej z powodu poważnego, niekontrolowanego schorzenia, niezłośliwej choroby ogólnoustrojowej lub aktywnej, niekontrolowanej infekcji. <p>Przykłady obejmują m.in. niekontrolowane komorowe zaburzenia rytmu serca, niedawno przebyty (w ciągu 3 miesięcy) zawał mięśnia sercowego, niekontrolowane poważne zaburzenia napadowe, niestabilny ucisk rdzenia kręgowego, zespół żyły głównej górnej, rozległą obustronną śródmiąższową chorobę płuc w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT) lub</p>			

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacje o interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<p>jakiegokolwiek zaburzenie psychiczne uniemożliwiające uzyskanie świadomej zgody,</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy nie mogą połykać podanego doustnie leku oraz pacjenci z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, które mogą zakłócać wchłanianie badanego leku, - kobiety karmiące piersią, - pacjenci z obniżoną odpornością, np. pacjenci, o których wiadomo, że są serologicznie dodatni w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), - pacjenci ze stwierdzoną nadwrażliwością na olaparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu, - pacjenci z rozpoznanym czynnym zapaleniem wątroby (tj. wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C) ze względu na ryzyko przeniesienia zakażenia przez krew lub inne płyny ustrojowe, - wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub podwójny przeszczep krwi pępowinowej (dUCBT), - transfuzje krwi pełnej w ciągu ostatnich 120 dni przed przystąpieniem do badania (dopuszczalne są transfuzje koncentratu krwinek czerwonych i płytek krwi), - jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP, w tym olaparybem, 			

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacja o interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				- zaangażowanie w planowanie i/lub prowadzenie badania, - wcześniejszy zapis do obecnego badania.			
[112]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04699006 XJTU1AF2021LSK-096 Akronim: brak</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> The Efficacy and Adverse Effects of Olaparib in Ovarian Cancer: a Prospective Real-world Product Registration Study.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> First Affiliated Hospital Xi'an Jiaotong University</p>	<p><u>Metodyka badania:</u> Badanie obserwacyjne, prospektywne, porejstracyjne.</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 60 miesięcy</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-free survival</i> (PFS); - zdarzenia niepożądane; - przeżycie całkowite [ramy czasowe: 60 miesięcy]; - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR); - jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>, HRQoL); - status mutacji <i>BRCA1/2</i> guza; - korelacja między statusem wrażliwości na platynę a skutecznością; - korelacja między klasyfikacją histologiczną a skutecznością; - korelacja między poziomem CA-125 a skutecznością; - retrospektywne badanie biomarkerów i farmakologii genetycznej (opcjonalnie).</p>	Rekrutacja na zaproszenie	<p><u>Pacjentki z pierwotnym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub rakiem otrzewnej potwierdzonym histologicznie.</u></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjentki z pierwotnym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub rakiem otrzewnej potwierdzonym histologicznie; - pacjentki przyjmujące olaparyb; - dobrowolne uczestnictwo w badaniu i wyrażenie podpisanej świadomej zgody.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjentki, które obecnie nie stosują leczenia olaparybem.</p>	245 pacjentów	<p>Olaparyb</p> <p>To badanie jest badaniem nieinterwencyjnym, które zbiera jedynie dane i nie koliduje z leczeniem klinicznym. Lek podaje się zgodnie z zaleceniami klinicznymi, wytycznymi i lokalnymi procedurami leczenia. Próbkę krwi o objętości 20 ml i próbki histologiczne pobrane chirurgicznie od włączonych pacjentów będą pobierane (tylko od włączonych pacjentów, którzy wyrażają zgodę na pobranie krwi) do eksploracyjnych badań markerów biologicznych i</p>	21.01.2021-01.01.2023; ale 01.01.2023 - ostateczna data zebrania danych do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu różnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacja o interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
						eksploracyjnej analizy farmakogenetycznej.	
[113]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT02262273 D0816R00004 Akronim: OSCA</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Real-World Treatment Patterns, <i>BRCA</i> Testing Practices, Outcomes, and Health Care Utilization in Platinum-Sensitive Recurrent Serous Ovarian Cancer: A Multi-Country Retrospective Study</p> <p><u>Sponsor badania:</u> AstraZeneca</p>	<p><u>Badanie retrospektywne, kohortowe, wieloośrodkowe</u></p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> nie sprecyzowano.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - najlepsza odpowiedź na terapię i data odpowiedzi dla każdej kolejnej linii terapii po zaindeksowaniu/stwierdzeniu choroby (kategorie odpowiedzi: odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>, CR), odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>, PR), stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>, SD), choroba postępująca (ang. <i>progressive disease</i>, PD) Kryteria, na podstawie których lekarze określili również odpowiedź na terapię (np. objawy, wyniki radiologiczne i/lub inne wyniki obrazowania, Poziomy CA-125, egzamin fizyczny lub inne kryteria); - przeżycie wolne od progresji choroby dla każdej linii leczenia (Zdefiniowane jako czas od rozpoczęcia linii leczenia (w tym wymaganej chemioterapii pierwszego rzutu opartej na platynie) do najwcześniejszej progresji, zgonu lub zakończenia obserwacji (w przypadku obserwacji cenzurowanych) Kryteria, na podstawie których lekarze określali progresję również zostaną uwzględnione (np. objawy, wyniki badań radiologicznych i/lub innych badań obrazowych, poziomy CA-125, badanie fizyczne lub inne kryteria)),</p>	Zakończone	<p><u>Kobiety z nawrotowym surowiczym rakiem jajnika wrażliwym na platynę</u></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - stwierdzenie nawrotowego surowiczego raka jajnika wrażliwego na leczenie platyną po raz pierwszy między 1 stycznia 2009 roku a 31 grudnia 2013 roku (okres wstępny badania), zdefiniowanego jako brak dowodów na progresję choroby przez przynajmniej 6 miesięcy po zakończeniu terapii pierwszego rzutu opartej na platynie; jako punkt początkowy badania przyjęto datę pierwszego nawrotu platynowrażliwego raka, pomiędzy 1 stycznia 2009 r. a 31 grudnia 2013 r. - co najmniej 18 lat w dniu rozpoczęcia badania; - w pełni udokumentowany wywiad dotyczący leczenia raka jajnika pacjentki, począwszy od wstępnego rozpoznania surowiczego raka jajnika; - dokumentacja medyczna może być pobrana zarówno od żywych jak i zmarłych pacjentów.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - przyjmowanie kiedykolwiek badanego produktu leczniczego w</p>	2132	<p>Niniejsze badanie zostanie przeprowadzone jako retrospektywny, nieinterwencyjny przegląd obserwacyjny dokumentacji medycznej pacjentów w wielu krajach z nawrotowym surowiczym rakiem jajnika wrażliwym na platynę. Celem jest opisanie w rzeczywistości populacji, schematów leczenia, testów i wyników mutacji <i>BRCA</i>, całkowitego przeżycia, wykorzystania opieki zdrowotnej, a także oszacowanie wskaźników wybranych działań niepożądanych związanych z</p>	październik 2014-kwiecień 2016

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacje o interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		- przeżycie całkowite.		ramach interwencyjnego badania klinicznego w leczeniu raka jajnika.		leczeniem i/lub chorobą	
[114]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04573933 BREIZH-PARPi (29BRC20.0092) Akronim: BREIZH-PARPi</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Survival Data and Characteristics of Finisterian Patients Treated With PARP Inhibitors for Ovarian Cancer Between 2014 and 2019. Study of Efficacy and Safety Based on Finisterian Data Compared to Data in the Literature.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> University Hospital, Brest</p>	<p><u>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe</u></p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 80 miesięcy</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - przeżycie wolne od progresji choroby (czas od początku stosowania inhibitora PARP do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby), - przeżycie całkowite (czas od początku stosowania inhibitora PARP do zgonu z dowolnej przyczyny), - występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (bezpieczeństwo i tolerancja)</p>	Zakończone	<p><u>Pacjentki, które rozpoczęły leczenie inhibitorami PARP w ramach leczenia podtrzymującego, między 1 stycznia 2014 r. a 31 grudnia 2019 r., z powodu nawrotowego raka jajnika wrażliwego na platynę</u></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 - niskozróżnicowany surowiczy, jasnokomórkowy lub endometrioidalny rak jajnika, w tym pierwotny rak otrzewnej i jajowodu; - leczenie inhibitorem PARP (olaparybem, niraparybem) w leczeniu podtrzymującym po nawrocie platynowrażliwego raka, - brak sprzeciwu na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci objęci ochroną sądową (opieką), - odmowa udziału w badaniu.</p>	54 pacjentów	<p>Celem była analiza charakterystyki i danych dotyczących przeżycia pacjentów leczonych inhibitorem PARP z powodu nawrotowego raka jajnika wrażliwego na platynę, a także ich tolerancji na te metody leczenia. Jest to badanie retrospektywne, wykorzystujące dane z Finistère w porównaniu z danymi literaturowymi. Niemniej jednak może istnieć różnica między danymi z rzeczywistej praktyki klinicznej a danymi z badań klinicznych. Dlatego celem badania jest ocena, czy skuteczność</p>	29.06.2020 – 29.07.2020

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacje o interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
						(przeżycie) i bezpieczeństwo inhibitorów PARP są takie same u pacjentów Finistère jak w literaturze naukowej.	
[115]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03505307 D0816C00019 Akronim: brak</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Lynparza Tablets 100mg, 150mg Clinical Experience Investigation (All Case Investigation) in Patients With Platinum-sensitive Relapsed Ovarian Cancer</p> <p><u>Sponsor badania:</u> AstraZeneca</p>	<p><u>Badanie prospektywne, obserwacyjne</u></p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 1 rok.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - częstość występowania działań niepożądanych w tym: zahamowania czynności szpiku kostnego, ILD, nowych pierwotnych nowotworów złośliwych, toksyczności zarodkowo- płodowej i ekspozycja u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, - czynniki, które mogą mieć wpływ na częstość występowania działań niepożądanych związanych z olaparybem w okresie obserwacji, analizowane według cech demograficznych pacjentów, - przypadki zdarzeń niepożądanych, których nie przewiduje się na podstawie „Środków ostrożności dotyczących użytkowania” dla olaparybu</p>	Zakończone	<p><u>Pacjentki leczone preparatem LYNPARZA z powodu nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika</u></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjentki z nawrotowym rakiem jajnika wrażliwym na platynę, w trakcie leczenia podtrzymującego olaparybem</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - brak</p>	846 pacjentów	<p>Celem jest uchwycenie bezpieczeństwa i skuteczności produktu LYNPARZA (tabletki 100mg i 150mg) w rzeczywistej praktyce klinicznej</p>	21.05.2018 – 07.12.2020

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[116]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT03079687 D0816R00014 Akronim: brak</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Multiple Patient Expanded Access Program for Olaparib Tablets for the Maintenance Treatment Following Response (Complete Response or Partial Response) to Platinum-based Chemotherapy in Patients With Platinum-sensitive Relapsed High-grade Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer.</p> <p><u>Sponsor badania:</u> AstraZeneca</p>	<p><u>Jest to otwarty, jednoramienny, międzynarodowy, wieloośrodkowy program rozszerzonego dostępu dla wielu pacjentów (MPEAP).</u></p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> brak danych</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - brak danych</p>	dopuszczony do obrotu	<p><u>Kobiety w wieku od 18 do 120 lat z platynowrażliwym, nawrotowym nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodów lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które wykazują odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na platynie.</u></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - udzielenie świadomej zgody przed wszelkimi procedurami dotyczącymi konkretnego programu, - pacjentki w wieku ≥ 18 lat z nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, wrażliwym na platynę, pierwotnym rakiem otrzewnej lub jajowodu, - odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na platynie, - prawidłowa czynność narządów i szpiku kostnego mierzona w ciągu 28 dni przed podaniem leku, - kobiety w wieku rozrodczym, w okresie pomenopauzalnym lub z udowodnionym brakiem możliwości zajścia w ciążę. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci ze stwierdzoną nadwrażliwością na olaparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu, - jednoczesne stosowanie znanych silnych inhibitorów CYP3A lub 	brak danych	<p>Lek: Olaparyb w tabletkach</p> <p>Pacjenci będą otrzymywać tabletki olaparybu 300 mg (dwie tabletki 150 mg) dwa razy na dobę.</p> <p>Program ma na celu zapewnienie dostępu terapeutycznego do tabletek olaparybu pacjentom z platynowrażliwym nawrotowym nabłonkiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej bez innych opcji leczenia lub kwalifikującym się do badań klinicznych olaparybu.</p>	14 marca 2017 (data zamieszczenia pierwszych informacji na stronie clinicaltrials.gov)

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacja o interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				umiarkowanych inhibitorów CYP3A, - jednoczesne stosowanie znanych silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A. Wymagany okres wypłukiwania przed rozpoczęciem leczenia olaparybem wynosi 5 tygodni dla enzalutamidu lub fenobarbitalu oraz 3 tygodnie dla innych leków, - pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, - kobiety karmiące piersią.			
[117]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT04152941 Akronim: GINECO-OV-237, RETROLA</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Observational Retrospective Cohort Study in Patients With Relapsed Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer Treated With Olaparib Following Response to Platinum-based Chemotherapy</p> <p><u>Sponsor badania:</u> ARCAGY/ GINECO GROUP</p>	<p><u>Badanie obserwacyjne, kohortowe, retrospektywne, wieloośrodkowe</u></p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> przeciętnie około 1 roku</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression free survival</i>, PFS), - przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), - częstość występowania istotnych klinicznie zdarzeń (z dokumentów źródłowych będą formalnie pobierane następujące zdarzenia: anemia, trombopenia, nudności i wymioty, zmęczenie, zespół mielodysplastyczny, infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka, zmniejszony apetyt, zaburzenia smaku i bóle głowy)</p>	Zakończone	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - kobiety w wieku ≥ 18 lat, - pacjentki z potwierdzonym histologicznie rakiem jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej i/lub rakiem jajowodu, które były leczone olaparybem w warunkach rzeczywistych, od maja 2014 do marca 2017 roku, niezależnie od rodzaju terapii, - dokumentacja medyczna może być pobrana zarówno od żywych jak i zmarłych pacjentów. - brak sprzeciwu ze strony pacjenta, na gromadzenie i przechowywanie anonimowych danych, poddawane zautomatyzowanemu przetwarzaniu.</p>	130 pacjentów	Lek: Olaparyb Pacjentki z potwierdzonym histologicznie rakiem jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej i/lub rakiem jajowodu leczone olaparybem w warunkach rzeczywistych, od maja 2014 do marca 2017, niezależnie od rodzaju terapii	11.10.2018- 11.02.2020

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia/ informacje o interwencji	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjentki, które otrzymały olaparyb w ramach badania klinicznego			

AML – ostra białaczka szpikowa, CA 125 - antygen nowotworowy 125, CR – odpowiedź całkowita na leczenie, CTCAE – wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych, ECOG – Wschodnia Grupa Współpracy w zakresie Onkologii, MDS – zespół mielodysplastyczny, OS – przeżycie całkowite, PARP – polimeraza poli(ADP) rybozy, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



16.7. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU

Dodatkową analizę bezpieczeństwa olaparybu przeprowadzono w oparciu o dane z ChPL Lynparza® [44], streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [45], ulotki informacyjnej dla produktu leczniczego Lynparza® zamieszczonej na stronie agencji FDA [46], danych ze strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [47] oraz komunikatów umieszczonych na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB) [48]-[50]. Dodatkowo, do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono badania pierwotne, które nie spełniały głównych kryteriów włączenia do analizy: Aredn i wsp. 2022 [51], Eakin i wsp. 2020 [52], Zhang i wsp. 2022 [53], Ni i wsp. 2021 [54] oraz badania SOLO-2 [55].

Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania olaparybu przedstawiono w rozdz. 9.1.

16.7.1. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU – DANE Z CHPL I KOMUNIKATÓW

Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) [44]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze stosowaniem produktu Lynparza związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku.

W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii najczęściej obserwowanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi były: nudności, uczucie zmęczenia/astenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie, ból głowy, neutropenia, zaburzenia smaku, kaszel, leukopenia, zawroty głowy, duszność i niestrawność.

Działania niepożądane stopnia ≥ 3 , występujące u $>2\%$ pacjentów obejmowały niedokrwistość (14%), neutropenię (5%), uczucie zmęczenia/astenię (4%), leukopenię (2%) i małopłytkowość (2%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (16%), nudności (7%), uczucie zmęczenia/astenia (6%), neutropenia (6%) i wymioty (6%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,7%), nudności (0,9%), uczucie zmęczenia/astenia (0,8%), małopłytkowość (0,7%), neutropenia (0,6%) i wymioty (0,5%).

Gdy produkt Lynparza® stosuje się w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu raka jajnika lub w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu raka gruczołu krokowego, profil

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRC1*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



bezpieczeństwa na ogół jest spójny z profilem bezpieczeństwa w monoterapii. Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania podawania i/lub zmniejszenia dawki olaparybu u 57% pacjentów, gdy lek był stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz do definitywnego zakończenia leczenia olaparybem/bewacyzumabem i placebo/bewacyzumabem odpowiednio u 21% i 6% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania i/lub zmniejszenia dawki to niedokrwistość (22%), nudności (10%) oraz uczucie zmęczenia/astenia (5%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do definitywnego zakończenia leczenia to niedokrwistość (3,7%), nudności (3,6%) i uczucie zmęczenia/astenia (1,5%).

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania podawania i/lub zmniejszenia dawki olaparybu u 46,9% pacjentów, gdy lek był stosowany w skojarzeniu z abirateronem oraz doprowadziły do definitywnego zakończenia leczenia olaparybem/abirateronem i placebo/abirateronem odpowiednio u 16,2% i 8,1% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania i/lub zmniejszenia dawki to niedokrwistość (15,6%), nudności (3%), uczucie zmęczenia/astenia (2,6%) i neutropenia (2,1%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do definitywnego zakończenia leczenia to niedokrwistość (4,1%).

Profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych pochodzących od 4 499 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 ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 67. Działania niepożądane, które raportowano u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza® (olaparyb) w trakcie badań klinicznych [44].

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE	Częstość występowania działania niepożądanego o stopniu nasilenia 3. lub większym wg CTCAE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często Zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa ^a	Niezbyt często Zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Niedokrwistość ^a , neutropenia ^a , leukopenia ^a	Bardzo często Niedokrwistość ^a

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE	Częstość występowania działania niepożądanego o stopniu nasilenia 3. lub większym wg CTCAE
	Często Limfopenia ^a , małopłytkowość ^a	Często Neutropenia ^a , małopłytkowość ^a , leukopenia ^a , limfopenia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często Nadwrażliwość ^a Rzadko Obrzęk naczynioruchowy*	Rzadko Nadwrażliwość ^a
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Zmniejszenie łaknienia	Niezbyt często Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku ^a	Niezbyt często Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często Kaszel ^a , duszność ^a	Niezbyt często Duszność ^a , kaszel ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Wymioty, biegunka, nudności, niestrawność Często Zapalenie jamy ustnej ^a , ból w nadbrzuszu	Często Wymioty, nudności Niezbyt często Biegunka, zapalenie jamy ustnej ^a Rzadko Niestrawność, ból w nadbrzuszu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Wysypka ^a Niezbyt często Zapalenie skóry ^a Rzadko Rumień guzowaty	Niezbyt często Wysypka ^a Rzadko Zapalenie skóry ^a
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)	Często Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)
Badania diagnostyczne^b	Często Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Niezbyt często Zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych	Rzadko Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia naczyniowe	Często Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ^a	Często Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ^a

^a 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 odkrztuszaniem. 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. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmuje preferowane terminy oznaczające zatorowość, zatorowość płucną, zakrzepicę, zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żyły głównej i zakrzepicę żylną.

^b Zarejestrowane dane laboratoryjne przedstawiono poniżej w punkcie „Toksyczność hematologiczna i Inne wyniki badań laboratoryjnych”.

* 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. wg CTCAE) jednakże, zdarzały się również zgłoszenia zdarzeń w stopniu 3. lub wyższym wg CTCAE. Niedokrwistość była najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia ≥ 3 . wg CTCAE w badaniach klinicznych. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości wyniosła około 4 tygodnie (około 7 tygodni w przypadku zdarzeń stopnia ≥ 3 . wg 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 wyniosła 35,2% (14,8% stopnia ≥ 3 wg CTCAE), a częstość przerwania podawania leku, zmniejszenia dawki i zakończenia leczenia z powodu niedokrwistości wyniosła odpowiednio 16,4%, 11,1% i 2,1%; 15,6% pacjentów leczonych olaparybem wymagało jednej lub więcej transfuzji krwi. Wykazano istnienie zależności ekspozycji od odpowiedzi między olaparybem a zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. W badaniach klinicznych z produktem Lynparza częstość występowania zmiany (zmniejszenia) o ≥ 2 stopnie wg CTCAE od wartości początkowych wyniosła 21% w przypadku hemoglobiny, 17% w przypadku bezwzględnej liczby neutrofilów, 5% w przypadku płytek krwi, 26% w przypadku limfocytów i 19% 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 51%. 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 (0,9%). 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 18 576 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 germlinalnej genu *BRCA1/2*. Częstość występowania przypadków MDS/AML była podobna u pacjentów z g*BRCA1*m i g*BRCA2*m (odpowiednio 1,6% i 1,2%).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



U niektórych pacjentów stwierdzano wcześniejsze występowanie nowotworu złośliwego lub dysplazji szpiku kostnego w wywiadzie.

Wśród pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z mutacjami *BRCA*, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwie linie chemioterapii związkami platyny i którzy otrzymywali badane leczenie do czasu progresji choroby (badanie SOLO2, z leczeniem olaparybem przez ≥ 2 lata u 45% pacjentów) częstość występowania MDS/AML wyniosła 8% w grupie pacjentów otrzymujących olaparyb i 4% 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).

Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe

W przypadku mężczyzn, którzy otrzymali leczenie olaparybem w skojarzeniu z abirateronem jako leczenie pierwszego rzutu z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (badanie PROpel), częstość występowania żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych wyniosła 8% w grupie leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i 3,3% w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z abirateronem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń w tym badaniu wyniosła 170 dni (zakres: 12 do 906 dni). U większości pacjentów zdarzenie ustąpiło i mogli oni kontynuować leczenie olaparybem w skojarzeniu ze standardową terapią. Pacjenci z istotną chorobą układu krążenia byli wykluczeni z udziału w badaniu.

Inne wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych z produktem Lynparza® częstość występowania zmian (zwiększenia) stężenia kreatyniny we krwi stopnia ≥ 2 według CTCAE względem wartości początkowych wyniosła około 11%. Dane z kontrolowanego placebo badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby wykazały, że mediana zwiększenia tego stężenia wyniosła do 23% względem wartości początkowych i pozostawała stała w miarę upływu czasu, powracając do wartości początkowych po zakończeniu leczenia i bez widocznych następstw klinicznych. U 90% pacjentów stężenie kreatyniny odpowiadało stopniowi 0 według CTCAE przed rozpoczęciem badania, a u 10% odpowiadało ono stopniowi 1. według CTCAE przed rozpoczęciem badania.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Toksyczny wpływ na układ pokarmowy

Nudności na ogół zgłaszano na bardzo wczesnym etapie leczenia, przy czym u większości pacjentów ich pierwsze wystąpienie miało miejsce w pierwszym miesiącu leczenia produktem Lynparza®. Wymioty zgłaszano wcześniej, a u większości pacjentów pierwsze ich wystąpienie miało miejsce w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia produktem Lynparza®. Zarówno nudności, jak i wymioty u większości pacjentów zgłaszano jako zdarzenia występujące z przerwami i reagujące na przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki i (lub) zastosowanie leków przeciwwymiotnych. Profilaktyka lekami przeciwwymiotnymi nie jest wymagana.

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

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono 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.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



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

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



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 tabletkach 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

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



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®.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania olaparybu do mleka. Nie wiadomo, czy olaparyb lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na właściwości farmakologiczne produkt Lynparza® jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu leku na płodność. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu na zapłodnienie, lecz obserwowano niekorzystny wpływ na przeżycie zarodka i płodu.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Lynparza® ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U 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.

Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) [45]

Na stronach internetowych agencji EMA odnaleziono streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb), zaktualizowane w lutym 2023 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 wstępnym leczeniu wysokozróżnicowanych (szybko rosnących) nowotworów jajników, jajowodów (łączyjących jajniki z macicą) i otrzewnej (błona wyściełająca jamę brzuszną) u:
 - kobiet, u których nastąpił nawrót nowotworu 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-pozytywnym (zaburzenia [niedobór] procesu 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 zmniejszyła lub wyeliminowała raka;
- leczenie raka piersi HER2-ujemnego u pacjentów 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 z przerzutami u pacjentów z mutacjami w genach *BRCA1* lub *BRCA2*, gdy nie nastąpił postęp choroby 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 farmakologiczne lub chirurgiczne mające na celu obniżenie poziomu testosteronu (kastacja) nie przyniosło rezultatu i u których stan nowotworu uległ pogorszeniu po leczeniu innymi lekami przeciwnowotworowymi, w tym nowym lekiem hormonalnym;
 - u mężczyzn, u których leczenie farmakologiczne lub chirurgiczne mające na celu obniżenie poziomu testosteronu (kastacja) nie przyniosło rezultatu i u których chemioterapia nie jest możliwa.

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, zaburzenia smaku, kaszel, leukopenia, zawroty głowy, duszność i niestrawność. Najczęstsze poważne działania niepożądane tj. mogące wystąpić częściej niż u 2 na 100 pacjentów to mała liczba komórek krwi, neutropenia, zmęczenie, leukopenia i małopłytkowość.

Kobietom nie wolno karmić piersią podczas leczenia lekiem Lynparza® i przez miesiąc po zakończeniu leczenia.

Rokowanie u pacjentów z rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej oraz z rakiem piersi HER2-ujemnym, rakiem trzustki z mutacjami *BRCA* lub opornym na kastację rakiem gruczołu krokowego z mutacjami *BRCA* lub bez, 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.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



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 [45].

Ulotka informacyjna dla pacjentów dotycząca produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) agencji Food and Drug Administration (FDA) [46]

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;
- 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 należały:

- w monoterapii: nudności (60%), zmęczenie (55%), anemia (36%), wymioty (32%), biegunka (24%), zmniejszenie apetytu (22%), ból głowy (16%), zaburzenia smaku (15%), kaszel (15%), neutropenia (14%), duszność (14%), zawroty głowy (12%), niestrawność (12%), leukopenia (11%), trombocytopenia (10%);
- w skojarzeniu z bewacyzumabem: nudności, zmęczenie (w tym astenia), anemia, limfopenia, wymioty, biegunka, neutropenia, leukopenia, infekcje dróg moczowych oraz ból głowy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w publikacji dotyczą:

- zespołu mielodysplastycznego (MDS) i ostrej białaczki szpikowej (AML), których wystąpienie raportowano u około 1,5% pacjentów (43/2901) otrzymujących olaparyb w monoterapii, a u 51% 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 (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- 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% 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 [46].

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% pacjentów stosowało olaparyb przez okres co najmniej 6 miesięcy, a 28% - 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.

Dane z Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [47]

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 22 czerwca 2023 roku zgłoszono bezpośrednio 23 raporty o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania olaparybu, w tym 10 dotyczące ciężkich (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych. Raporty dotyczyły 19 kobiet (83%) i 4 mężczyzn (17%), najczęściej były zgłaszane w grupie wiekowej obejmującej 51-60 lat

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



(47,8%) i 61-70 lat (17,4%). Największą liczbę raportów odnotowano po roku 2021.

Zestawienie zgłoszonych działań/zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 68. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem olaparybu, zgłoszone bezpośrednio do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 22 czerwca 2023 roku [47].

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego:	6
Niedokrwistość;	2
Gorączka neutropeniczna;	1
Niedokrwistość normocytarna;	1
Pancytopenia;	1
Małopłytkowość	1
Zaburzenia układu pokarmowego:	4
Zapalenie trzustki;	1
Nudności;	2
Zaparcia	1
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania:	13
Uczucie zimna	1
Ciepło w miejscu wstrzyknięcia;	1
Dreszcze	1
Złe samopoczucie;	2
Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia;	1
Obrzęk obwodowy;	1
Ból w miejscu wstrzyknięcia;	1
Rumień w miejscu wstrzyknięcia;	1
Zmęczenie;	3
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	1
Badania laboratoryjne:	3
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny;	1
Zmniejszenie liczby retikulocytów	1
Wzrost stężenia leku we krwi	1
Metabolizm i odżywianie:	2
Hipokaliemia;	1
Hipomagnezemia	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej:	7
Zapalenie wielostawowe;	1
Ból stawów;	3
Ból mięśni;	2
Skurcze mięśni	1
Nowotwory:	6
Ostra białaczka;	2
Ostra białaczka szpikowa;	1
Zespół mielodysplastyczny	3
Zaburzenia układu nerwowego:	7
Uczucie pieczenia;	1
Zawroty głowy	2
Zespół Guillana-Barra;	1
Przeczulica;	1
Neuropatia obwodowa;	1
Pierwotny ból głowy związany z aktywnością seksualną	1
Drogi nerkowe i moczowe:	1
Niewydolność nerek	1
Układ oddechowy i piersiowy:	1
Duszności	1
Skóra i tkanka podskórna:	1
Wybroczyny	1
Układ naczyniowy:	1
Obwodowy chłód	1

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Podsumowując, do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania olaparybu niezależnie od dawki oraz wskazania należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (13), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej (7), zaburzenia układu nerwowego (7), nowotwory (6) i zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (6).

Komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia - Lynparza® (olaparyb): Ryzyko błędów medycznych związane z nową postacią farmaceutyczną leku [47]-[50]

W komunikatach, które pojawiły się 30 czerwca 2020 [47] i 01 maja 2021 roku [50], podano informację, że produkt leczniczy Lynparza® (olaparyb) w postaci tabletek został dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską 22 lutego 2018 roku i w związku z tym, kapsułki twarde i tabletki powlekane nie powinno być używane zamiennie w oparciu o przeliczenie dawki, z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępność każdej z postaci farmaceutycznej.

Produkt leczniczy Lynparza® (olaparyb) był ówczas wskazywany do stosowania:

- w formie **kapsułek twardych** w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których zdiagnozowano dziedziczną i/lub somatyczną mutację *BRCA* i pojawiła się całkowita lub częściowa odpowiedź na chemoterapię opartą na związkach platyny;
- w formie **tabletek powlekanych**:
 - w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których zdiagnozowano dziedziczną i/lub somatyczną mutację *BRCA* i pojawiła się całkowita lub częściowa odpowiedź na chemoterapię opartą na związkach platyny;
 - w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym, nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których zdiagnozowano dziedziczną i/lub somatyczną mutację *BRCA* i pojawiła się całkowita lub częściowa odpowiedź na chemoterapię pierwszego rzutu opartą na związkach platyny;
 - w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których pojawiła się całkowita lub częściowa odpowiedź na chemoterapię opartą na związkach platyny;
 - w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym, nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których pojawiła się całkowita lub częściowa

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



odpowieź na chemoterapię pierwszego rzutu opartą na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy cechuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej, definiowanymi na postaci zdiagnozowanej mutacji *BRCA1/2* i/lub niestabilności genomu.

Dawkowanie produktu leczniczego Lynparza® w postaci tabletek powlekanych i kapsułek twardych różni się, co przedstawia tabela poniżej.

Tabela 69. Dawkowanie produktu leczniczego Lynparza® [47]-[50].

Postać farmaceutyczna	Zalecanie dawkowanie	Dostosowanie wskazania
Tabletki powlekane, 100 mg	Do stosowania tylko w redukcji dawkowania tabletek powlekanych	<u>Początkowa redukcja dawkowania:</u> 250 mg (1x tabletkę powlekana w dawce 150 mg oraz 1x tabletkę powlekana w dawce 100 mg) dwa razy na dobę, całkowita dawka dobową to dawka 500 mg <u>Dalsza redukcja dawkowania:</u> 200 mg (2x tabletkę powlekana w dawce 100 mg) dwa razy na dobę, całkowita dawka dobową to dawka 400 mg
Tabletki powlekane, 150 mg	300 mg dwa razy na dobę, 2x tabletkę powlekana w dawce 150 mg rano i 2x tabletkę powlekana w dawce 150 mg wieczorem, całkowita dawka dobową to 600 mg	Redukcję dawki osiąga się przez stosowanie tabletek powlekanych w dawce 100 mg
Kapsułki twarde, 50 mg	400 mg dwa razy na dobę, 8x kapsułka w dawce 50 mg rano i 8x kapsułka w dawce 50 mg wieczorem, całkowita dawka dobową to 800 mg	Redukcję dawki osiąga się przez stosowanie mniejszej liczby kapsułek twardych w dawce 50 mg. <u>Początkowa redukcja dawkowania:</u> 200 mg (4x kapsułka twarda o dawce 50 mg) dwa razy na dobę, całkowita dawka dobową to 400 mg <u>Dalsza redukcja dawkowania:</u> 100 mg (2x kapsułka twarda o dawce 50 mg) dwa razy na dobę, całkowita dawka dobową to 200 mg

W związku z tym, postacie te nie powinny być stosowane zamiennie w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama. Istnieje ryzyko przedawkowania i wystąpienia większej liczby zdarzeń niepożądanych w sytuacji, kiedy dawkowanie kapsułek twardych stosuje się w odniesieniu do tabletek powlekanych lub ryzyko braku skuteczności, kiedy dawkowanie tabletek powlekanych stosuje się w odniesieniu do kapsułek. Aby uniknąć błędów, lekarze powinni określić postać farmaceutyczną i dawkę na każdej receptce [50].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



**Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia - Lynparza® (olaparyb):
Informacja dotycząca planowanego zaprzestania wprowadzania do obrotu leku Lynparza®
(olaparyb) 50 mg 448 kapsułek [49]**

W opublikowanym 3 listopada 2021 roku komunikacie podano informację, że planowane jest zaprzestanie wprowadzania do obrotu leku Lynparza® (olaparyb) w postaci kapsułek twardej (50 mg, 448 kapsułek twardej, kod GTIN 05902135480052), stosowanego w Polsce w leczeniu raka jajnika z mutacją w genach *BRCA1/2* w ramach programu lekowego B.50. „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” (dalej: „Program lekowy”).

W związku z tym, opakowania leku Lynparza® w postaci kapsułek będą dostępne do wyczerpania zapasów, co szacunkowo planowane było do końca pierwszego kwartału 2022 roku. Jednocześnie postać leku w formie tabletki powlekanej, która jest wygodniejsza w stosowaniu dla pacjentek, będzie cały czas dostępna. W leczeniu nawrotowego raka jajnika z mutacją w genach *BRCA1/2* jest możliwość stosowania obu postaci farmakologicznej leku, ale pomimo zawartości tej samej substancji farmakologicznie czynnej (olaparyb), nie można uznać tych dwóch postaci za biorównoważne. Oznacza to, że jeden miligram olaparybu w postaci kapsułek nie odpowiada jednemu miligramowi olaparybu w postaci tabletek. Przy zastąpieniu produktu Lynparza® kapsułki (50 mg) produktem Lynparza® tabletki (100 mg i 150 mg) należy wziąć pod uwagę różnice w dawkowaniu obu produktów opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Pacjentki obecnie leczone olaparybem w postaci kapsułek dla zachowania ciągłości terapii powinny mieć zaproponowaną zmianę terapii olaparybem na postać tabletki powlekanej, ale tylko przy uwzględnieniu różnic w dawkowaniu, przed wyczerpaniem dostępności leku Lynparza® w postaci kapsułek, tj. do końca pierwszego kwartału 2022 roku. Decyzja ta ma na celu minimalizację ryzyka błędów w dawkowaniu obu postaci leku oraz poprawę stosowania się pacjenta do zaleceń ze względu na wyższy komfort stosowania leku Lynparza® w postaci tabletek względem kapsułek, w tym szczególnie mniejszej zalecanej liczby tabletek w porównaniu do zalecanej liczby kapsułek (zalecana całkowita dobowe tabletek wynosi 600 mg tj. 2 tabletki po 150 mg dwa razy dziennie, zaś kapsułek 800 mg tj. 8 kapsułek 50 mg dwa razy dziennie). Decyzja nie ma związku ze zmianą profilu bezpieczeństwa leku Lynparza® w postaci kapsułek.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



16.7.2. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU – DANE Z BADAŃ NIESPEŁNIAJĄCYCH KRYTERIÓW WŁĄCZENIA DO ZASADNICZEJ CZĘŚCI ANALIZY

Poniższe badania nie spełniały głównych kryteriów włączenia do analizy, niemniej jednak z uwagi na fakt, że zawierały porównanie olaparybu z niraparybem lub ocenę profilu bezpieczeństwa olaparybu w postaci tabletek względem placebo, przedstawiono skrótowo ich kluczowe wyniki.

WYNIKI Z ZAKRESU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU W PORÓWNANIU Z NIRAPARYBEM

Badanie Arend i wsp. 2022 [51]

W retrospektywnym, kohortowym badaniu Arend i wsp. 2022 [51] porównywano profil bezpieczeństwa trzech inhibitorów PARP – olaparybu, niraparybu i rukaparybu, stosowanych w leczeniu podtrzymującym pacjentów z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej. W badaniu wykorzystano dane z bazy danych zawierającej rozszczenia z tytułu uzyskanych świadczeń dotyczących opieki zdrowotnej. Ogółem około 56,0% pacjentów było poddanych testowaniu na obecność mutacji *BRCA*, przy czym w badaniu nie podano jaki odsetek miał faktycznie mutacje germinalne lub somatyczne *BRCA*; nie podano również w jakiej linii leczenia stosowano inhibitory PARP a także wyników w zależności od statusu *BRCA*. Mediana okresu obserwacji wynosiła 224 dni dla olaparybu, 295,5 dnia dla niraparybu i 265 dni dla rukaparybu.

Po rozpoczęciu terapii inhibitorami PARP odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania w okresie obserwacji, wynosił 81,5% (n= 247/303) i 93,7% (n=326/348) odpowiednio dla olaparybu i niraparybu. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły hematologiczne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania podczas obserwacji wyniósł 46,2% i 64,7% odpowiednio dla pacjentów leczonych olaparybem i niraparybem. Do oceny bezpieczeństwa wybrano szesnaście predefiniowanych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania na podstawie działań niepożądanych udokumentowanych w ChPL dla poszczególnych inhibitorów PARP, takich jak: ostra białaczka szpikowa/zespoły mielodysplastyczne, niedokrwistość, leukopenia/neutropenia, trombocytopenia, ostre uszkodzenie nerek, bóle stawów, zaparcia, biegunka, nudności/wymioty, zapalenie skóry/wysypka/wrażliwość na światło, zmęczenie, nadciśnienie, infekcja, bezsenność, zapalenie płuc i nieprawidłowy poziom transaminazy.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 70. Odsetek pacjentów wykazujących zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w populacji pacjentów stosujących olaparyb i niraparyb w badaniu Arend i wsp. 2022 [51] – u ponad połowy przeprowadzono test na mutacje *BRCA*, ale nie ma danych odnośnie wyników testowania.

Punkt końcowy	Olaparyb, N=303	Niraparyb, N=348
Mediana okresu obserwacji [dni]	224	295,5
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (CEI), n (%)	247/303 (81,5%)	326/348 (93,7%) ***
Hematologiczne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, n (%)	140/303 (46,2%)	225/348 (64,7%) ***
Ostra białaczka szpikowa, n (%)	0/303 (0,0%)	1/348 (0,3%)
Zespoły mielodysplastyczne, n (%)	3/303 (1,0%)	0/348 (0,0%)
Niedokrwistość, n (%)	118/303 (38,9%)	165/348 (47,4%) *
Leukopenia/neutropenia ^b , n (%)	51/303 (16,8%)	82/348 (23,6%) *
Małopłytkowość/transfuzja krwi, n (%)	56/202 (16,8%)	146/348 (42,0%) ***
Inne, n (%)	231/303 (76,2%)	310/348 (89,1%) ***
Ostre uszkodzenie nerek, n (%)	26/303 (8,6%)	48/348 (13,8%) *
Ból stawów, n (%)	86/303 (28,4%)	89/348 (25,6%) *
Zaparcie/biegunka, n (%)	56/303 (18,5%)	85/348 (24,4%)
Zaparcie, n (%)	40/303 (13,2%)	67/348 (19,3%) *
Biegunka, n (%)	20/303 (6,6%)	22/348 (6,3%)
Zapalenie skóry/wysypka/nadwrażliwość na światło, n (%)	15/303 (5,0%)	12/348 (3,4%)
Zapalenie skóry/wysypka, n (%)	14/303 (4,6%)	12/348 (3,4%)
Nadwrażliwość na światło, n (%)	1/303 (0,3%)	0/348 (0,0%)
Nadciśnienie, n (%)	96/303 (31,7%)	159/348 (45,7%) ***
Infekcja, n (%)	120/303 (29,6%)	184/348 (52,9%) **
Bezsenna noc, n (%)	16/303 (5,3%)	35/348 (10,1%) *
Nudności/wymioty, n (%)	81/303 (26,7%)	118/348 (33,9%) *
Nudności, n (%)	80/303 (26,4%)	115/348 (33,0%) *
Wymioty, n (%)	9/303 (3,0%)	16/348 (4,6%)
Zapalenie płuc, n (%)	0 (0,0%)	3/348 (0,9%)
Zwiększenie aktywności transaminaz, n (%)	0 (0,0%)	4/348 (1,1%)

* p <0,05 w porównaniu z olaparybem; ** p<0,01 w porównaniu z olaparybem; *** p<0,001 w porównaniu z olaparybem; ^b CEI na podstawie wszystkich roszczeń obejmujących tylko kod diagnostyczny, tylko kod procedury lub zarówno kod diagnostyczny, jak i kod procedury. Indeks to data powstania inhibitorów PARP; CEI - zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. *Clinical event of interest*).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie niraparybu w porównaniu z olaparybem w populacji pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wiąże się z istotnie statystycznie większą częstością występowania jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania (OR=3,36, 95% CI: 2,00; 5,65), hematologicznych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (OR=2,13, 95% CI: 1,55; 2,92), małopłytkowości/transfuzji krwi, innych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, nadciśnienia ($p<0,001$), infekcji ($p<0,01$) oraz niedokrwistości, leukopenii/neutropenii, ostrego uszkodzenia nerek, zaparc, bezsenności i nudności/wymiotów ($p<0,05$).

Tabela 71. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w populacji pacjentów stosujących olaparyb i niraparyb w badaniu Arend i wsp. 2022 [51] – u ponad połowy przeprowadzono test na mutacje *BRCA*, ale nie ma danych odnośnie wyników testowania.

Punkt końcowy	Niraparyb (N=348)/olaparyb (N =303) OR [95% CI]*
Zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania (CEI)	3,36 [2,00 – 5,65]
Hematologiczne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania	2,13 [1,55 – 2,92]
Niedokrwistość	1,41 [1,03 – 1,93]
Trombocytopenia i transfuzja płytek krwi	3,19 (2,22 – 4,57]
Leukopenia/neutropenia	1,52 [1,03 – 2,25]
AML/MDS	NC
Inne zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania	2,54 [1,66 – 3,90]
Infekcje	1,71 [1,25 – 2,34]
Nadciśnienie	1,81 [1,32 – 2,50]
Nudności/wymioty	1,41 [1,00 – 1,97]
Zmęczenie	1,15 [0,81 – 1,62]
Ból stawów	0,87 [0,61 – 1,23]
Zaparcie	1,57 [1,02 – 2,40]
Biegunka	0,95 [0,51 – 1,79]
Ostre uszkodzenie nerek	1,70 [1,03 – 2,82]
Bezsenna	2,01 [1,09 – 3,70]
Zapalenie skóry/wysypka/nadwrażliwość na światło	0,69 [0,32 – 1,49]

AML – ostra białaczka szpikowa (ang. *Acute Myeloid Leukemia*); MDS – zespoły mielodysplastyczne (ang. *Myelodysplastic syndromes*); CEI – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (ang. *Clinical events of interest*); NC – nie obliczono, ze względu na zbyt małą ilość zdarzeń (<3 pacjentów w grupie). *wartości podane w referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie niraparybu w porównaniu do olaparybu w populacji pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wiąże się z istotnie statystycznie większą (OR>1) częstością występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, hematologicznych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, niedokrwistości,

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



trombocytopenii i transfuzji płytek krwi, innych zdarzeń niepożądanych szczególnie zainteresowania, infekcji, nadciśnienia, nudności/wymiotów, zmęczenia, zaparć, ostrego uszkodzenia nerek i bezsenności. W przypadku bólu stawów, biegunki i zapalenia skóry/wysypki/nadwrażliwości wykazano nieistotną przewagę niraparybu nad olaparybem (OR<1).

Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie inhibitorami PARP w najwyższej wskazanej dawce wyniósł 89,4% (m=271/303) dla olaparybu i 69,3% (n=241/348) dla niraparybu. Spośród osób otrzymujących olaparyb 21,1% wymagało zmniejszenia dawki, w porównaniu z 35,1% (p= 0,00009) leczonymi niraparybem. Spośród pacjentów z co najmniej 6-miesięczną obserwacją po rozpoczęciu leczenia inhibitorami PARP (olaparyb n=172, niraparyb n=251), odsetek osób, które przetrwały leczenie (brak przerw w leczeniu dłuższych niż 90 dni) wyniósł 62,2% dla olaparybu w porównaniu z 35,9% dla niraparybu (p<0,001). Spośród pacjentów otrzymujących olaparyb 80,2% przestrzegało schematu leczenia w porównaniu z 38,6% pacjentów otrzymujących niraparyb (p<0,001).

Tabela 72. Modyfikacja dawki w populacji pacjentów stosujących olaparyb i niraparyb w badaniu Arend i wsp. 2022 [51] – u ponad połowy przeprowadzono test na mutacje *BRCA*, ale nie ma danych odnośnie wyników testowania.

Punkt końcowy	Olaparyb, N=303	Niraparyb, N=348
Odsetek pacjentów z czasem trwania leczenia <90 dni, n (%)	215/303 (71,0%)	209/348 (60,1%) **
Odsetek pacjentów z czasem trwania leczenia ≥90 dni, n (%)	88/303 (29,0%)	139 (39,9%) **
Średnia początkowa dawka dobową ^a , (SD) [mg/dobę]	597,4 (108,2)	265,2 (55,6)
Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie inhibitorem PARP w najwyższej wskazanej dawce ^b , n (%)	271/303 (89,4%)	241/348 (69,3%)
Odsetek pacjentów bez zmiany dawkowania, n (%)	261/303 (86,1%)	233/348 (67,0%) ***
Odsetek pacjentów z redukcją dawkowania, n (%)	64/303 (21,1%)	122/348 (35,1%) ***
Odsetek pacjentów ze zwiększonym dawkowaniem, n (%)	10/303 (3,3%)	24/348 (6,9%) *
Odsetek pacjentów poddanych co najmniej 6-miesięcznej nieprzerwanej rejestracji/obserwacji, n (%)	172/303 (56,8%)	251/348 (72,1%) ***
Czas do przerwania wytrwałości w leczeniu (<i>non-persistence</i>)^c [dni]		
Średnia (SD)	97,8 (46,1)	92,2 (50,0)
Mediana (IQR)	89,5 (78,0)	89,0 (77,0)
Współczynnik posiadania leków (<i>medication possession ratio</i>)^d		
Średnia (SD)	0,7 (0,3)	0,6 (0,3) ***
Mediana (IQR)	0,7 (0,7)	0,5 (0,5)

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



* $p < 0,05$ w porównaniu z olaparybem; ** $p < 0,01$ w porównaniu z olaparybem; *** $p < 0,001$ w porównaniu z olaparybem; ^a dawkę dzienną obliczono jako (dostarczona ilość \times moc leku)/dni podaży. Początkową dawkę dzienną zbadano tylko przy pierwszym stwierdzeniu; ^b najwyższe wskazane dawki zostały wzięte z informacji o przepisywaniu dla każdego inhibitora PARP i wynosiły odpowiednio 600, 800, 300 i 1200 mg/dobę dla tabletek olaparybu, kapsułek olaparybu, kapsułek niraparybu i tabletek rukaparybu; ^c dni do braku wytrwałości w leczeniu (non-persistence) określono w podgrupie pacjentów, którzy mieli co najmniej 6-miesięczną obserwację; na wytrwałość (persistence) w leczeniu wskazywał brak przerw w leczeniu dłuższych niż 90 dni podczas 6-miesięcznego okresu po indeksie; ^d MPR mierzono jako stosunek sumy dni podaży podczas ustalonego 6-miesięcznego (180-dniowego) okresu obserwacji wśród podgrupy pacjentów z co najmniej 6-miesięczną obserwacją; IQE - rozstęp międzykwartylny.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie niraparybu w porównaniu z olaparybem w populacji pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej wiąże się z istotnie statystycznie niższym odsetkiem pacjentów bez zmiany dawkowania oraz pacjentów z redukcją dawkowania, odsetkiem pacjentów z co najmniej 6-miesięczną nieprzerwaną rejestracją/obserwacją oraz średnim współczynnikiem posiadania leków (*medication possession ratio*; $p < 0,001$), odsetkiem pacjentów z czasem trwania leczenia < 90 dni i ≥ 90 dni ($p < 0,01$) oraz odsetkiem pacjentów ze zwiększonym dawkowaniem ($p < 0,05$).

Profil bezpieczeństwa olaparybu był istotnie korzystniejszy od niraparybu w odniesieniu do ryzyka wystąpienia analizowanych zdarzeń klinicznych będących przedmiotem zainteresowania, jak również konieczności redukcji dawkowania. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że jednocześnie mediana okresu obserwacji dla niraparybu była dłuższa niż olaparybu, co mogło potencjalnie mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Eakim i wsp. 2020 [52]

Retrospektywne kohortowe badanie Eakim i wsp. 2020 [52] uwzględniało pacjentki, którym w okresie od grudnia 2016 r. do listopada 2018 r. przepisano olaparyb, niraparyb lub rukaparyb w celu leczenia podtrzymującego (68%) lub leczenia aktywnego, mającego na celu indukcję remisji, (32%) nawrotowego raka jajnika, pierwotnego raka otrzewnej lub jajowodu. Jeden cykl leczenia inhibitorami PARP zdefiniowano jako pojedynczy 28-dniowy okres. W przypadku pacjentów leczonych więcej niż jednym inhibitorem PARP każdy kurs został opisany osobno. Zidentyfikowano 47 pacjentów i 506 cykli zastosowania inhibitorów PARP (przy czym 122 dotyczyło olaparybu (24%), 89 rukaparybu (18%) i 294 niraparybu (58%)). Okolo 40% pacjentek miało mutacje *BRCA1/2*, co do pozostałych nie podano informacji czy były testowane czy też nie pod tym kątem; wyniki przedstawiono w populacji ogólnej.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem niezależnie od stopnia były nudności ($n=32$, 63,0%) oraz zmęczenie ($n=23$, 45,0%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia wynosiła 33,0% (17,0% w przypadku olaparybu i 43,0% w przypadku niraparybu) i była podobna do zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia zgłaszanych wcześniej, w innych badaniach dla ocenianych leków. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym ≥ 3 stopnia była

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



niedokrwistość (31,0%) bez statystycznej różnicy między schematami leczenia (33,0% w przypadku olaparybu i 36,0% w przypadku niraparybu, $p=0,68$).

Tabela 73. Częste zdarzenia niepożądane u pacjentów stosujących olaparyb i niraparyb w badaniu Eakim i wsp. 2020 [52] – u ponad połowy pacjentów brak mutacji/brak danych na temat mutacji *BRCA*.

Punkt końcowy		Olaparyb, N=12	Niraparyb, N=28	Wartość p
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia, n (%)		2/12 (17,0%)	12/28 (43,0%)	$p=0,25$
Zmęczenie, n (%)	Ogółem	7/12 (58,0%)	12/28 (43,0%)	$p=0,23$
	≥ 3 stopnia nasilenia	1/12 (2,0%)	1/12 (4,0%)	$p=0,70$
Nudności, n (%)	Ogółem	9/12 (75,0%)	15/28 (54,0%)	$p=0,33$
	≥ 3 stopnia nasilenia	0/12 (0,0%)	3/28 (11,0%)	$p=0,47$
Wymioty ogółem, n (%)		5/12 (42,0%)	5/28 (18,0%)	$p=0,67$
Anemia, n (%)	Ogółem	4/12 (33,0%)	12/28 (43,0%)	$p=0,68$
	≥ 3 stopnia nasilenia	4/12 (33,0%)	10/28 (36,0%)	$p=0,65$

Przeprowadzona analiza wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) pomiędzy zastosowaniem olaparybu w porównaniu do niraparybu w populacji pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej lub jajowodu w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia, oraz zmęczenia, mdłości, wymiotów i anemii niezależnie od stopnia nasilenia.

Średni czas stosowania inhibitorów PARP wynosił 7,46 cykli (olaparyb 10,52 cykli, rukaparyb 4,68 cykli, niraparyb 7,34 cykli). Stwierdzone zdarzenia niepożądane związane z leczeniem spowodowały przerwanie leczenia odpowiednio w przypadku 67,0% pacjentów leczonych olaparybem i 71,0% leczonych niraparybem. Do redukcji dawkowania doszło u 58,0% pacjentów przyjmujących olaparyb i u 71,0% przyjmujących niraparyb. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wynosiła 36 dni (zakres: 1–522 dni).

Tabela 74. Profil bezpieczeństwa u pacjentów stosujących olaparyb i niraparyb w badaniu Eakim i wsp. 2020 [52] – u ponad połowy pacjentów brak mutacji/brak danych na temat mutacji *BRCA*.

Punkt końcowy	Olaparyb, N=12	Niraparyb, N=28	Wartość p
Mediana okresu obserwacji [miesiące]	10,52 miesiąca	7,34 miesiąca	-
Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie od zalecanej dawki, n (%)	10/12 (83,0%)	20/28 (71,0%)	$p=0,58$
Odsetek pacjentów z modyfikacją dawkowania, n (%)	8/12 (67,0%)	20/28 (71,0%)	$p=0,07$

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Olaparyb, N=12	Niraparyb, N=28	Wartość p
Odsetek pacjentów z redukcją dawkowania, n (%)	7/12 (58,0%)	20/28 (71,0%)	p=0,42
Odsetek pacjentów z trwałym przerwaniem leczenia, n (%)	5/12 (42,0%)	5/28 (18,0%)	p=0,01

Przeprowadzona analiza wskazuje, że stosowanie niraparybu względem olaparybu w populacji pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej wiąże się z istotnym statystycznie większym ($p < 0,05$) odsetkiem pacjentów trwale przerywających leczenie. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy zastosowaniem olaparybu w porównaniu do niraparybu w zakresie odsetka pacjentów rozpoczynających leczenie od zalecanej dawki, pacjentów z modyfikacją dawkowania oraz pacjentów z redukcją dawkowania.

Profil bezpieczeństwa olaparybu był liczbowo lepszy w porównaniu do niraparybu pod względem zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia. Niemniej jednak liczba pacjentów w kohortach stosujących poszczególne inhibitory PARP była niska a ponadto występowały różnice w medianie okresu obserwacji, co mogło potencjalnie wpłynąć na uzyskane wyniki.

Zhang i wsp. 2022 [53]

W retrospektywnym, kohortowym badaniu Zhang i wsp. 2022 [53] porównywano skuteczność i profil bezpieczeństwa dwóch inhibitorów PARP – olaparybu (N=72) i niraparybu (N=34), stosowanych w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny. Ogółem około 23% pacjentów miało potwierdzoną mutację *BRCA* (26,4% w kohorcie leczonej olaparybem vs 11,8% w kohorcie leczonej niraparybem, $p < 0,01$), pozostali chorzy mieli *BRCA* WT lub status mutacji *BRCA* nie był znany. Niemniej jednak nie podano wyników porównania między olaparybem a niraparybem w subpopulacjach wyodrębnionych w zależności od statusu *BRCA*. Mediana okresu obserwacji wynosiła ogółem 17,5 miesiąca.

Tabela 75. Profil bezpieczeństwa u pacjentów stosujących olaparyb i niraparyb w badaniu Zhang i wsp. 2022 [53] – u ponad połowy pacjentów brak mutacji/brak danych na temat mutacji *BRCA*.

Punkt końcowy	Olaparyb, N=72 n (%)	Niraparyb, N=34 n (%)	Wartość p
Hematologiczne zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia			
Ogółem	58 (80,6%)	28 (82,4%)	0,83
Leukopenia	35 (48,6%)	25 (73,5%)	0,02
Neutropenia	28 (38,9%)	17 (50,0%)	0,28
Niedokrwistość	49 (68,1%)	23 (67,7%)	0,97

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Olaparyb, N=72 n (%)	Niraparyb, N=34 n (%)	Wartość p
Trombocytopenia	7 (9,7%)	9 (26,5%)	0,02
Hematologiczne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia			
Ogółem	16 (22,2%)	3 (8,8%)	0,11
Leukopenia	5 (6,9%)	3 (8,8%)	0,71
Neutropenia	3 (4,2%)	1 (2,9%)	>0,99
Niedokrwistość	11 (15,3%)	2 (5,9%)	0,22
Trombocytopenia	2 (2,8%)	1 (2,9%)	>0,99
Pozostałe kategorie zdarzeń niepożądanych			
Redukcja dawkowania	11 (15,3%)	8 (23,5%)	0,30
Wstrzymanie dawkowania	15 (20,8%)	8 (23,5%)	0,75
Przerwanie leczenia	3 (4,2%)	0 (0%)	0,55

W populacji ogólnej (niezależnie od mutacji *BRCA*) pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na pochodnych platyny wykazano, że stosowanie olaparybu w porównaniu z niraparybem wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie: hematologicznych zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia, w tym: neutropenii i niedokrwistości;
- brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie: hematologicznych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia, w tym: leukopenii, neutropenii, niedokrwistości, trombocytopenii;
- brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka redukcji dawkowania, wstrzymania dawkowania czy przerwania leczenia;
- istotnie statystycznie niższym ryzykiem leukopenii i trombocytopenii o dowolnym stopniu nasilenia.

Widoczny był trend wskazujący na liczbowo lepszy profil bezpieczeństwa olaparybu w porównaniu z niraparybem (pomimo stosowania niraparybu w niższej dawce początkowej niż rekomendowana), przy czym istotność statystyczną na korzyść olaparybu uzyskano jedynie w przypadku leukopenii i trombocytopenii o dowolnym stopniu nasilenia.

Ni i wsp. 2021 [54]

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Ni i wsp. 2021 [54] uwzględniono pacjentki (N=78) leczone olaparybem lub niraparybem z powodu zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (prawdopodobnie większość miała raka nawrotowego, a tylko 44,9% platynowrażliwego). Nie podano charakterystyki wyjściowej w kohortach wyodrębnionych ze względu

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



na stosowany inhibitor PARP jak również odsetka pacjentów bez mutacji *BRCA*, chociaż ponad połowa pacjentów miała negatywny lub nieznan status HRD, co pośrednio świadczy o braku mutacji *BRCA*. Nie podano ponadto wyników z zakresu skuteczności w zależności od statusu mutacji *BRCA* czy HRD, w związku z czym z uwagi na tylko częściową zgodność populacji, badanie to nie spełniało kryteriów włączenia do zasadniczej części analizy klinicznej. Głównym celem badania było jednak określenie związku pomiędzy występowaniem zdarzeń niepożądanych a skutecznością inhibitorów PARP (większość wyników przedstawiono zbiorczo dla olaparybu i niraparybu).

Tabela 76. Profil bezpieczeństwa u pacjentów stosujących olaparyb i niraparyb w badaniu Ni i wsp. 2021 [54] – brak danych na temat mutacji *BRCA*.

Punkt końcowy	Olaparyb, N=48 n (%*)	Niraparyb, N=30 n (%*)
Niedokrwistość	37 (77,1%)	18 (60%)
Niedokrwistość 3-4 stopnia nasilenia	12 (25%)	1 (3,3%)
Trombocytopenia	7 (14,6%)	18 (60%)
Trombocytopenia 3-4 stopnia nasilenia	2 (4,2%)	6 (10%)

*wartość obliczone przez Autorów analizy.

Widoczny był trend wskazujący na liczbowo lepszy profil bezpieczeństwa olaparybu w porównaniu z niraparybem w zakresie częstości trombocytopenii, natomiast w przypadku niedokrwistości obserwowany był trend na korzyść niraparybu.

WYNIKI Z ZAKRESU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU STOSOWANEGO W MONOTERAPII BADANIE SOLO-2

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone z podwójnym zamaskowaniem o akronimie SOLO2 (ENGOT-Ov21), w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, które otrzymały wcześniej co najmniej 2 linie leczenia [55].

Do badania włączono pacjentki w wieku ≥ 18 lat z zaawansowanym, histologicznie potwierdzonym, platynowrażliwym, nawrotowym, surowiczym lub endometrioidalnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które uzyskały całkowitą lub częściową odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny (zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.1. lub w oparciu o stężenie antygenu CA-125). W badaniu uwzględniono pacjentki, które otrzymały ≥ 2 linie leczenia opartego na chemioterapii zawierającej

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



pochodne platyny, u których nawrót choroby wystąpił po upływie więcej niż 6 miesięcy od ukończenia przedostatniej chemioterapii opartej na związkach platyny (PFI >6 miesięcy) [55].

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

Kryterium włączenia do badania stanowiło potwierdzenie nosicielstwa patogenicznej lub potencjalnie patogenicznej germinacyjnej mutacji *BRCA1/2* na podstawie badania genetycznego z krwi lub tkanki guza przy użyciu testu wykonywanego lokalnie lub testu Myriad CLIA Integrated BRACAnalysis® [55].

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

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

W momencie zbierania danych (*data cutoff* – 19 września 2016 r.), 294 z 295 pacjentek poddanych randomizacji otrzymało leczenie (1 chora została zrandomizowana nieprawidłowo do grupy badanej i nie otrzymywała leku); 83 z 195 pacjentek (43%) stosowało nadal olaparyb, a 13 z 99 chorych (13%) – placebo [55].

Zdarzenia niepożądane o nasileniu 1-2 stopnia

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych o nasileniu 1-2 stopnia w obu grupach należały: nudności, zmęczenie lub astenia, wymioty, ból brzucha oraz biegunka [55].

Tabela 77. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane o 1-2 stopniu nasilenia, które wystąpiły u ≥10% pacjentów* w którejkolwiek z grup (n, %) [55].

Zdarzenie niepożądane o nasileniu 1-2 stopnia	Grupa badana olaparyb N=195	Grupa kontrolna placebo N=99	RR [95% CI]**	RD [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NTT [95% CI]**
Jakiegokolwiek	120 (62%)	76 (77%)	0,80 [0,69; 0,94]	0,15 [0,04; 0,25]	<0,05	NNT=7 [4; 26]
Nudności	143 (73%)	33 (33%)	2,20 [1,67; 2,99]	-0,4 [-0,50; -0,28]	<0,05	NNH=2 [1; 3]
Zmęczenie lub astenia[#]	120 (62%)	37 (37%)	1,65 [1,27; 2,20]	-0,24 [-0,35; -0,12]	<0,05	NNH=4 [2; 8]
Wymioty	68 (35%)	18 (18%)	1,92 [1,23; 3,06]	-0,17 [-0,26; -0,06]	<0,05	NNH=5 [3; 16]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zdarzenie niepożądane o nasileniu 1-2 stopnia	Grupa badana olaparyb N=195	Grupa kontrolna placebo N=99	RR [95% CI]**	RD [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NTT [95% CI]**
Biegunka	62 (32%)	20 (20%)	1,57 [1,03; 2,47]	-0,11 [-0,21; -0,008]	<0,05	NNH=8 [4; 131]
Zaburzenia smaku	52 (27%)	7 (7%)	3,77 [1,84; 7,95]	-0,19 [-0,27; -0,11]	<0,05	NNH=5 [9; 9]
Ból głowy	48 (25%)	13 (13%)	1,87 [1,09; 3,31]	-0,11 [-0,20; -0,02]	<0,05	NNH=8 [4; 55]
Ból brzucha	42 (22%)	28 (28%)	0,76 [0,51; 1,16]	0,07 [-0,03; 0,18]	>0,05	-
Zmniejszenie apetytu	43 (22%)	11 (11%)	1,98 [1,10; 3,68]	-0,11 [-0,19; -0,02]	<0,05	NNH=9 [5; 58]
Zaparcie	40 (21%)	20 (20%)	1,02 [0,64; 1,65]	-0,003 [-0,09; 0,10]	>0,05	-
Kaszel	32 (16%)	5 (5%)	3,25 [1,37; 7,93]	-0,11 [-0,18; -0,04]	<0,05	NNH=8 [5; 25]
Artralgia	29 (15%)	15 (15%)	0,98 [0,56; 1,74]	0,003 [-0,08; 0,10]	>0,05	-
Gorączka	26 (13%)	6 (6%)	2,20 [0,97; 5,09]	-0,07 [-0,14; 0,003]	>0,05	-
Zawroty głowy	25 (13%)	5 (5%)	2,54 [1,05; 6,30]	-0,08 [-0,14; -0,005]	<0,05	NNH=12 [7; 194]
Duszność	21 (11%)	1 (1%)	10,66 [1,89; 62,11]	-0,10 [-0,15; -0,04]	<0,05	NNH=10 [6; 22]
Ból pleców	22 (11%)	11 (11%)	1,01 [0,52; 2,00]	-0,002 [-0,07; 0,08]	>0,05	-
Niestrawność	22 (11%)	8 (8%)	1,40 [0,66; 2,99]	-0,03 [-0,10; 0,05]	>0,05	-
Ból nadbrzusza	21 (11%)	12 (12%)	0,89 [0,47; 1,72]	0,01 [-0,06; 0,10]	>0,05	-
Zapalenie jamy nosowej i gardła	21 (11%)	11 (11%)	0,97 [0,50; 1,92]	0,003 [-0,07; 0,09]	>0,05	-
Zapalenie dróg moczowych	17 (9%)	10 (10%)	0,86 [0,42; 1,80]	0,01 [-0,05; 0,09]	>0,05	-
Anemia[§]	47 (24%)	6 (6%)	3,98 [1,83; 8,89]	-0,18 [-0,25; -0,10]	<0,05	NNH=5 [3; 10]
Neutropenia[§]	28 (14%)	2 (2%)	7,11 [1,95; 26,73]	-0,12 [-0,18; -0,06]	<0,05	NNH=8 [5; 16]
Trombocytopenia[§]	25 (13%)	2 (2%)	6,35 [1,73; 23,98]	-0,11 [-0,16; -0,05]	<0,05	NNH=9 [6; 21]
Hipomagnezemia	28 (14%)	10 (10%)	1,42 [0,74; 2,80]	-0,04 [-0,12; 0,04]	>0,05	-
Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	21 (11%)	1 (1%)	10,66 [1,89; 62,11]	-0,10 [-0,15; -0,04]	<0,05	NNH=10 [6; 22]
Leukopenia	17 (9%)	1 (1%)	8,63 [1,51; 50,66]	-0,08 [-0,13; -0,03]	<0,05	NNH=12 [7; 38]

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

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu względem placebo wykazało:

- brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - bólu brzucha, zaparcia, artralgii, gorączki, bólu pleców, niestrawności, bólu w nadbrzuszu,

zapalenia jamy nosowej i gardła, zapalenia dróg moczowych lub hipomagnezemia o nasileniu 1-2 stopnia,

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższe ryzyko wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu 1-2 stopnia,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większe ryzyko wystąpienia:
 - nudności, zmęczenia/ astenii, wymiotów, biegunki, zaburzeń smaku, bólu głowy, zmniejszenia apetytu, kaszlu, zawrotów głowy, duszności, anemii, neutropenii, trombocytopenii, wzrostu stężenia kreatyniny lub leukopenii o nasileniu 1-2 stopnia.

Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia była ogólnie niska w obu grupach, a do najczęściej raportowanych należała anemia. Łącznie 18% chorych z grupy badanej oraz 1% z grupy kontrolnej poddanych było transfuzji krwi [55].

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

Tabela 78. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia (n, %) [55].

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

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zdarzenie niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia	Grupa badana olaparyb N=195	Grupa kontrolna placebo N=99	RR/OR _{Peto} [95% CI]**	RD [95% CI]	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
Zapalenie dróg moczowych	1 (<1%)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =4,52 [0,07; 285,70]	-0,005 [-0,03; 0,03]	>0,05	-
Anemia [§]	38 (19,5%)	2 (2,0%)	RR=9,65 [2,68; 35,90]	-0,17 [-0,24; -0,11]	<0,05	NNH=5 [4; 9]
Neutropenia [§]	10 (5,1%)	4 (4,0%)	RR=1,27 [0,44; 3,77]	-0,01 [-0,06; 0,05]	>0,05	-
Trombocytopenia [§]	2 (1,0%)	1 (1,0%)	RR=1,02 [0,13; 7,71]	-0,0002 [-0,03; 0,04]	>0,05	-
Leukopenia	3 (1,5%**)	0 (0,0%)	OR _{Peto} =4,56 [0,41; 50,44]	-0,01 [-0,04; 0,02]	>0,05	-

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

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu względem placebo wykazało:

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

W trakcie badania w żadnej z grup nie raportowano wystąpienia: zaburzeń smaku, obniżenia apetytu, artralgi, gorączki, niestrawności, bólu nadbrzusza, zapalenia jamy nosowej i gardła, hipomagnezemii, podwyższonego poziomu kreatyniny o nasileniu 3. lub 4. stopnia [55].

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 79. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; ciężkie zdarzenia niepożądane (n, %) [55].

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

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wykazano, że stosowanie olaparybu wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo podawanym w grupie kontrolnej (18% vs 8%;

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



NNH=10).

Do najczęściej raportowanych ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych należała anemia (4%), ból brzucha (2%) oraz niedrożność jelit (2%) w grupie badanej oraz zaparcia (2%) i niedrożność jelit (2%) w grupie kontrolnej [55].

Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem

U jednego pacjenta w grupie badanej raportowano wystąpienie ostrej białaczki szpikowej, zakończonej zgonem, która została oceniona przez badaczy jako związana z zastosowaną terapią [ang. *treatment-related adverse events*] (Peto OR=4,52; 95% CI: 0,07; 285,7; $p>0,05$). W ocenie badaczy, żadne inne przypadki zgonów nie były związane z zastosowanym leczeniem [55].

Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania

Tabela 80. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane będące przyczyną trwałego wycofania z badania (n, %) [55].

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

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

Do zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania chorych z dalszego udziału w badaniu należały anemia (3%) oraz neutropenia (1%) w grupie badanej oraz inwazyjny przewodowy rak piersi (1%) i trombocytopenia (1%) w grupie kontrolnej [55].

Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki lub tymczasowego przerwania dawkowania

Tabela 81. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania dawkowania (n, %) [55].

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

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zdarzenie niepożądane	Grupa badana olaparyb N=195	Grupa kontrolna placebo N=99	RR [95% CI]**	RD [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
prowadzące do przerwania dawkowania			[1,62; 3,91]	[-0,37; -0,16]		

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

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

Do zdarzeń niepożądanych najczęściej prowadzących do przerwania dawkowania należały anemia (21,0%), wymioty (7,2%), nudności (5,6%) w grupie badanej oraz nudności (3,0%) i neutropenia (3,0%) w grupie kontrolnej. Z kolei, do najczęściej raportowanych przyczyn redukcji dawki w grupie leczonej olaparybem należały anemia (12,8%), astenia (3,1%) i zmęczenie (3,1%), a grupie otrzymującej placebo - nudności (2%) [55].

Wang i wsp. 2022 [56]

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano obserwacyjne, prospektywne, jednośrodkowe (szpital specjalistyczny trzeciego stopnia w Chinach) badanie prowadzone przez farmaceutów, którego celem było ustanowienie programu obserwacji w celu zapewnienia opieki farmaceutycznej pacjentom z rakiem jajnika (w tym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej) otrzymujących olaparyb, uzyskania informacji na temat profilu bezpieczeństwa oraz identyfikacji i zarządzania problemami związanymi z leczeniem [56].

Do badania włączono pacjentów ambulatoryjnych w wieku ≥ 18 lat z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, którzy przyjmowali olaparyb. Badanie przeprowadzili farmaceuci kliniczni, którzy od listopada 2019 roku do marca 2021 roku wykonali co najmniej jedną rozmowę telefoniczną z każdym kwalifikującym się pacjentem podczas leczenia. Zbierano dane na temat rodzaju i stopnia nasilenia występujących zdarzeń/działań niepożądanych, dawkowania i częstości przyjmowania olaparybu, przestrzegania zaleceń lekarskich oraz jednocześnie stosowanych leków towarzyszących i ich interakcji a także czasu trwania obserwacji oraz liczby wizyt kontrolnych dla każdego pacjenta. Ze względu na cel niniejszej analizy, przedstawiono wyniki jedynie dla profilu bezpieczeństwa olaparybu.

Do badania włączono 83 pacjentów, których mediana wieku wynosiła 58 lat. Zdecydowana większość pacjentów (81/83, 97,59%) cierpiała na raka jajnika, jeden pacjent (1,2%) na raka jajowodu oraz jeden pacjent (1,2%) jednocześnie na raka jajnika i jajowodu. Trzydziestu czterech pacjentów wykazało obecność mutacji *BRCA1/2*, 15 pacjentów (18,07%) brak obecności mutacji a u 34 pacjentów (40,96%) status mutacji nie był znany. Leczenie podtrzymujące po chemioterapii pierwszego rzutu otrzymywało

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



23 pacjentów (27,71%), leczenie po nawrocie choroby otrzymywało 58 pacjentów (69,88%) a u dwóch pacjentów nie odnotowano wskazania do stosowania olaparybu (2,41%). Dawka początkowa olaparybu dla większości pacjentów (97,59%) wynosiła 600 mg/dobę a dla 2 pacjentów (2,41%) wynosiła 450 mg/dobę.

Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia (występującymi z częstością $\geq 10\%$) było zmęczenie (40,96%), niedokrwistość (36,14%), leukopenia (36,14%), nudności (28,92%), trombocytopenia (16,87%), anoreksja (16,87%) i niestrawność (15,66%). U większości pacjentów wystąpiły działania niepożądane o 1. – 2. stopniu nasilenia. U 16,87% (14/83) pacjentów wystąpiły działania niepożądane o 3. – 4. stopniu nasilenia, w tym ciężkie zmęczenie, niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Na ogół te działania niepożądane były możliwe do opanowania.

Tabela 82. Profil bezpieczeństwa olaparybu; działania niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia, które wystąpiły z częstością $\geq 10\%$ pacjentów (n, %) [56]^.

Działania niepożądane	Wszystkie stopnie nasilenia, n	Zapadalność (%)
Zmęczenie	34	40,96%
Niedokrwistość	30	36,14%
Leukopenia	30	36,14%
Mdłości	24	28,92%
Małopłytkowość	14	16,87%
Anoreksja	14	16,87%
Niestrawność	13	15,66%
Ból (z wyłączeniem bólu żołądkowo-jelitowego i bólu głowy)	8	9,64%
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	7	8,43%
Wymioty	6	7,23%
Zaburzenia smaku	5	6,02%
Wysypka plamisto-grudkowa	4	4,82%
Zaparcie	3	3,61%
Zawroty głowy	3	3,61%
Bezsenna	3	3,61%
Ból żołądkowo-jelitowy	2	2,41%
Ból głowy	2	2,41%
Nadmierna senność	2	2,41%
Niedociśnienie	2	2,41%
Zwiększona aktywność aminotransferazy	2	2,41%
Biegunka	1	1,20%
Obrzęk kończyn	1	1,20%
Łysienie	1	1,20%
Wzrost kreatyniny	1	1,20%

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Działania niepożądane	Wszystkie stopnie nasilenia, n	Zapadalność (%)
Częstoskurcz	1	1,20%

^ działania niepożądane leku zostały ocenione zgodnie z *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE), wersja 5.0.

Tabela 83. Profil bezpieczeństwa olaparybu; działania niepożądane o 3. – 4. stopniu nasilenia, które wystąpiły z częstością $\geq 10\%$ pacjentów (n, %) [56]^.

Działania niepożądane	O 3. – 4. stopniu nasilenia, n	Zapadalność (%)
Zmęczenie	3	3,62%
Niedokrwistość	6	7,23%
Leukopenia	2	2,41%
Małopłytkowość	2	2,41%
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	1	1,20%

^ działania niepożądane leku zostały ocenione zgodnie z *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE), wersja 5.0.

U 36,14% pacjentów pominięto dawkę olaparybu a u 27,71% pacjentów dokonano dostosowania dawki z powodu działań niepożądanych. Ponadto porównano również profile działań niepożądanych wśród różnych grup pacjentów, a wynik wykazał, że tolerancja u pacjentów leczonych olaparybem w ramach „pierwszego rzutu leczenia podtrzymującego” nie różniła się od tolerancji leczenia „podtrzymującego po nawrocie choroby”.

Tabela 84. Profil tolerancji wśród pacjentów otrzymujących olaparyb z powodu różnych wskazań do leczenia; (n, %) [56]*.

Działania niepożądane	Liczba, n (%)	Wskazanie do leczenia olaparybem			F	Wartość p*
		Leczenie podtrzymujące po chemioterapii pierwszego rzutu	Leczenie podtrzymujące po nawrocie choroby	Nieznane		
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Ogólnie	-	-	-	1,373	0,547
	Z tolerancją	47 (56,6%)	12	33	-	-
	Bez tolerancji	36 (43,4%)	11	25	0	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Ogólnie	-	-	-	3,011	0,177
	Z tolerancją	43 (51,8%)	10	13	0	-
	Bez tolerancji	40 (48,2%)	13	25	2	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Ogólnie	-	-	-	1,706	0,537
	Z tolerancją	14 (16,9%)	2	12	0	-
	Bez tolerancji	69 (83,2%)	21	46	2	-

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Działania niepożądane	Liczba, n (%)	Wskazanie do leczenia olaparybem			F	Wartość p*	
		Leczenie podtrzymujące po chemioterapii pierwszego rzutu	Leczenie podtrzymujące po nawrocie choroby	Nieznane			
Zaburzenia ogólne	Ogólnie	-	-	-	-	2,491	0,235
	Z tolerancją	39 (47,05)	12	25	2	-	-
	Bez tolerancji	55 (53,0%)	11	33	0	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	Ogólnie	-	-	-	-	2,617	0,299
	Z tolerancją	11 (13,3%)	3	7	1	-	-
	Bez tolerancji	72 (87,0%)	20	51	1	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Ogólnie	-	-	-	-	0,778	1,000
	Z tolerancją	5 (6,0%)	1	4	0	-	-
	Bez tolerancji	78 (94,0%)	22	54	2	-	-
Różne	Ogólnie	-	-	-	-	5,500	0,066
	Z tolerancją	8 (9,6%)	1	5	2	-	-
	Bez tolerancji	75 (90,4%)	22	53	0	-	-

* działania niepożądane leku zostały ocenione zgodnie z *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)*, wersja 5.0.

Ghosh i wsp. 2022 [57]

W tym jednoramiennym, wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu fazy IV, przeprowadzonym w Indiach, oceniono profil bezpieczeństwa u pacjentek w wieku ≥ 18 lat przyjmujących olaparyb, cierpiących na nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, wykazujących całkowitą lub częściową odpowiedź na poprzedni schemat chemioterapii oparty na związkach platyny. Olaparyb podawano w dawce 300 mg/2xdobę przez 182 dni lub do jego odstawienia, w zależności od tego co wystąpiło pierwsze.

Od maja 2020 roku do marca 2022 roku do badania włączono 142 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 52,0 lat (zakres: 33,0–73,0) a 122 (85,9%) pacjentów otrzymało ≥ 2 wcześniejsze terapie przeciwnowotworowe. Spośród 63 pacjentów ze znanymi mutacjami w genach *BRCA*, mutację *BRCA1* stwierdzono u 39 (61,9%) pacjentów.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zdarzenia niepożądane

Dawkę olaparybu zmniejszono u 56 (41,2%) pacjentek, przerwanie leczenia zgłoszono u 77 (56,6%) pacjentek a odstawienie leczenia u 12 (8,8%) pacjentek. U jednej pacjentki (0,7%) rozwinęła się ostra białaczka szpikowa.

Tabela 85. Profil bezpieczeństwa olaparybu; n, (%); 95% CI [57].

Działania niepożądane	Grupa badana, olaparyb N=136	95% CI	
Zmniejszenie dawki	56 (41,2%)	[32,81; 49,93]	
Zmniejszenie dawki do 250 mg/dobę	54 (39,7%)	[31,42; 48,45]	
Zmniejszenie dawki do 200 mg/dobę	17 (12,5%)	[7,45; 19,26]	
Przerwanie leczenia	77 (56,6%)	[57,85; 65,09]	
Odstawienie leczenia	12 (8,8%)	[4,64; 14,91]	
Zdarzenia niepożądane	124 (91,2%)	[85,09; 95,36]	
Zdarzenia niepożądane pojawiające się poza okresem leczenia	10 (7,4%)	[3,58; 13,11]	
Zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia	124 (91,2%)	[85,09; 95,36]	
Zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia związane z leczeniem	77 (56,6%)	[47,85; 65,09]	
Ciężkie zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia	23 (16,9%)	[11,03; 24,29]	
Ciężkie zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia związane z leczeniem	16 (11,8%)	[6,88; 18,40]	
Zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia pojawiające se podczas leczenia	66 (48,5%)	[39,88; 57,25]	
Zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia pojawiające se podczas leczenia związane z leczeniem	51 (37,5%)	[29,35; 46,21]	
Zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia o szczególnym znaczeniu	1 (0,7%)	[0,02; 4,03]	
Zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia o szczególnym znaczeniu niebędące ciężkimi	1 (0,7%)	[0,02; 4,03]	
Hematologiczne zdarzenia niepożądane	Anemia	54 (39,7%)	[31,42; 48,45]
	Trombocytopenia	10 (7,4%)	[3,58; 13,11]
	Neutropenia	3 (2,2%)	[0,46; 6,32]
Zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia prowadzące do śmierci	2 (1,5%)	[0,18; 5,21]	

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 124 (91,2%) pacjentek, z czego u 124 (91,2%) pacjentek zdarzenia zaobserwowano podczas okresu leczenia a u 10 (7,4%) poza okresem leczenia. Zdarzenia niepożądane pojawiające się podczas leczenia i związane z leczeniem zgłoszono u 77 (56,6%) pacjentek, ciężkie zdarzenia niepożądane u 16 (11,8%) pacjentek a zdarzenia niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia zaistniały w trakcie leczenia u 51 pacjentek (37,5%). Wśród hematologicznych zdarzeń niepożądanych najczęściej występowała anemia (n=54, 39,7%).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



16.8. WYNIKI I WNIOSKI Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

Jedynym zidentyfikowanym w czasie analizy referencji przeglądów systematycznych badaniem dotyczącym zastosowania olaparybu w leczeniu pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, w którym przedstawiono dane w subpopulacji pacjentek bez mutacji *BRCA1/2* było badanie STUDY-19, w którym oceniano efektywność olaparybu stosowanego w leczeniu podtrzymującym w porównaniu z placebo.

Tabela 86. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych), uwzględniających dane dotyczące zastosowania olaparybu w leczeniu pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej bez mutacji *BRCA1/2*.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski	
Przeгляды systematyczne z meta-analizą				
Wang i wsp. 2021 [98] (ocena w skali AMSTAR 2: niska)	<u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PARP (olaparybu, niraparybu i rukaparybu) stosowanych w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, EMBASE, Cochrane Library oraz Web of Science, od momentu powstania do czerwca 2021 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji oraz inhibitorów PARP, a także badań randomizowanych; - strony rejestrów badań klinicznych clinicaltrials.gov. <u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - prospektywne badania randomizowane II lub III fazy; - populacja: badania prowadzone w populacji pacjentów z pierwotnym nawrotowym rakiem jajnika, otrzewnej i raka jajowodu, rozpoznany na podstawie badania histopatologicznego; - interwencja: grupa badana - leczona inhibitorem PARP, a grupa kontrolna leczona	Ostatecznie do meta-analizy włączono 5 badań (STUDY-19, SOLO2, NOVA, NORA i ARIEL3, opisanych w 8 referencjach), w których łącznie oceniono 1390 pacjentów. Tylko jedno badanie – STUDY-19 dotyczyło porównania efektywności olaparybu względem placebo, w populacji pacjentek wyodrębnionych w zależności od statusu mutacji <i>BRCA1/2</i> . <u>Przeżycie całkowite (OS):</u> W przypadku przeżycia całkowitego możliwe było jedynie przeprowadzenie analizy w subpopulacji pacjentów z germinalnymi mutacjami <i>BRCA1/2</i> ; zarówno stosowanie olaparybu (HR=0,69 [0,53; 0,90] jak i niraparybu [HR=0,66; 0,44; 0,99] wiązało się z istotnym wydłużeniem OS. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy olaparybem a niraparybem (HR=1,04 [0,65; 1,69]). Zgodnie rankingiem SUCRA prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią w zakresie OS w subpopulacji z germinalnymi mutacjami <i>BRCA</i> było następujące: niraparyb (77,42%) > olaparyb (71,33%) > placebo (1,25%). <u>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</u>	
			<p>Tabela 87. Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie olaparybu z innymi inhibitorami PARP – wyniki meta-analizy sieciowej, populacja pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika [98]</p> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Porównania</th> <th style="width: 50%;">HR [95% CrI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Populacja ogólna</td> </tr> </tbody> </table>	Porównania
Porównania	HR [95% CrI]			
Populacja ogólna				

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																														
		<p>placebo;</p> <ul style="list-style-type: none"> - oceniane punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 podczas leczenia podtrzymującego. <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - recenzje, listy, opisy przypadku, komentarze lub edytoriale; - badania prowadzone w warunkach in vitro, na zwierzętach lub badania nierandomizowane; - badania przeprowadzone w populacji chorych z nowo rozpoznany, zaawansowanym rakiem jajnika - brak wystarczających danych w badaniu lub niedostępne dane z badania; - dokumenty nie spełniające kryteriów diagnostycznych; - publikacje nieanglojęzyczne. <p><u>Oceniane interwencje:</u> Inhibitory PARP, w tym: olaparyb, niraparyb, rukaparyb.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u> Meta-analizę sieciową przeprowadzono z zastosowaniem metody Bayesowskiej, w zależności od wyniku testu I² stosowano model efektów stałych lub losowych (I² >50%).</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej</p>	<table border="1"> <tr> <td>Olaparyb vs niraparyb</td> <td>0,90 [0,68; 1,21]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs rukaparyb</td> <td>0,89 [0,66; 1,12]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>0,32 [0,26; 0,40]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Populacja z mutacjami <i>BRCA</i></td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs niraparyb</td> <td>1,15 [0,74; 1,79]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs rukaparyb</td> <td>1,25 [0,79; 1,99]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>0,29 [0,22; 0,38]</td> </tr> </table> <p>Wyniki NMA wskazują, że stosowanie olaparybu wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS w porównaniu z niraparybem i rukaparybem, w populacji ogólnej pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika oraz subpopulacji z mutacjami <i>BRCA</i>. Stosowanie olaparybu wiązało się natomiast z istotnie statystycznie dłuższym PFS w porównaniu z placebo, w populacji ogólnej pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika oraz subpopulacji z mutacjami <i>BRCA</i>.</p> <p>Zgodnie z rankingiem SUCRA prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią w zakresie PFS całej populacji było następujące: olaparyb (84,15%) > niraparyb (58,16%) > rukaparyb (57,69%) > placebo (0%).</p> <p style="text-align: center;"><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Tabela 88. Profil bezpieczeństwa inhibitorów PARP względem placebo – wyniki meta-analizy sieciowej, populacja pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika - populacja ogólna [98].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównania</th> <th>RR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs niraparyb</td> <td>0,73 [0,47; 1,13]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs rukaparyb</td> <td>0,81 [0,51; 1,44]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>2,32 [1,38; 3,58]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Wymity 3-4 stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>0,34 [0,87; 13,20]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>2,96 [0,88; 11,50]</td> </tr> </tbody> </table>	Olaparyb vs niraparyb	0,90 [0,68; 1,21]	Olaparyb vs rukaparyb	0,89 [0,66; 1,12]	Olaparyb vs placebo	0,32 [0,26; 0,40]	Populacja z mutacjami <i>BRCA</i>		Olaparyb vs niraparyb	1,15 [0,74; 1,79]	Olaparyb vs rukaparyb	1,25 [0,79; 1,99]	Olaparyb vs placebo	0,29 [0,22; 0,38]	Porównania	RR [95% CI]	Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia		Olaparyb vs niraparyb	0,73 [0,47; 1,13]	Olaparyb vs rukaparyb	0,81 [0,51; 1,44]	Olaparyb vs placebo	2,32 [1,38; 3,58]	Wymity 3-4 stopnia nasilenia		Olaparyb vs placebo	0,34 [0,87; 13,20]	Niraparyb vs placebo	2,96 [0,88; 11,50]
Olaparyb vs niraparyb	0,90 [0,68; 1,21]																																
Olaparyb vs rukaparyb	0,89 [0,66; 1,12]																																
Olaparyb vs placebo	0,32 [0,26; 0,40]																																
Populacja z mutacjami <i>BRCA</i>																																	
Olaparyb vs niraparyb	1,15 [0,74; 1,79]																																
Olaparyb vs rukaparyb	1,25 [0,79; 1,99]																																
Olaparyb vs placebo	0,29 [0,22; 0,38]																																
Porównania	RR [95% CI]																																
Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia																																	
Olaparyb vs niraparyb	0,73 [0,47; 1,13]																																
Olaparyb vs rukaparyb	0,81 [0,51; 1,44]																																
Olaparyb vs placebo	2,32 [1,38; 3,58]																																
Wymity 3-4 stopnia nasilenia																																	
Olaparyb vs placebo	0,34 [0,87; 13,20]																																
Niraparyb vs placebo	2,96 [0,88; 11,50]																																

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																																										
		uwzględniono badanie STUDY-19, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Wang i wsp. 2021 [98], które było jedynym badaniem randomizowanym dotyczącym stosowania olaparybu we wnioskowanej populacji.	<table border="1"> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>5,61 [1,55; 21,60]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Trombocytopenia 3-4 stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>2,90 [0,14; 36,10]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>17,80 [1,55; 143,00]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>7,70 [0,50; 75,50]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Neutropenia 3-4 stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>2,18 [0,38; 9,04]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>5,61 [1,24; 15,70]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>2,36 [0,37; 8,53]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Nudności 3-4 stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>7,22 [0,90; 107,00]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>0,33 [0,17; 33,90]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>6,17 [0,51; 96,30]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Ból głowy 3-4 stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>1,00 [0,03; 13,90]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>1,93 [0,14; 33,10]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>1,19 [0,03; 36,80]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Zmęczenie lub astenia 3-4 stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>3,32 [0,72; 13,90]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>2,97 [0,42; 12,60]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>2,91 [0,37; 15,10]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Zawroty głowy 3-4 stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>2,29 [0,10; 126,00]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>4,20 [0,10; 181,00]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>2,47 [0,17; 250,00]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Biegunka 3-4 stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>1,34 [0,30; 5,40]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>0,14 [0,01; 1,11]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>0,47 [0,05; 3,25]</td> </tr> </table>	Rukaparyb vs placebo	5,61 [1,55; 21,60]	Trombocytopenia 3-4 stopnia nasilenia		Olaparyb vs placebo	2,90 [0,14; 36,10]	Niraparyb vs placebo	17,80 [1,55; 143,00]	Rukaparyb vs placebo	7,70 [0,50; 75,50]	Neutropenia 3-4 stopnia nasilenia		Olaparyb vs placebo	2,18 [0,38; 9,04]	Niraparyb vs placebo	5,61 [1,24; 15,70]	Rukaparyb vs placebo	2,36 [0,37; 8,53]	Nudności 3-4 stopnia nasilenia		Olaparyb vs placebo	7,22 [0,90; 107,00]	Niraparyb vs placebo	0,33 [0,17; 33,90]	Rukaparyb vs placebo	6,17 [0,51; 96,30]	Ból głowy 3-4 stopnia nasilenia		Olaparyb vs placebo	1,00 [0,03; 13,90]	Niraparyb vs placebo	1,93 [0,14; 33,10]	Rukaparyb vs placebo	1,19 [0,03; 36,80]	Zmęczenie lub astenia 3-4 stopnia nasilenia		Olaparyb vs placebo	3,32 [0,72; 13,90]	Niraparyb vs placebo	2,97 [0,42; 12,60]	Rukaparyb vs placebo	2,91 [0,37; 15,10]	Zawroty głowy 3-4 stopnia nasilenia		Olaparyb vs placebo	2,29 [0,10; 126,00]	Niraparyb vs placebo	4,20 [0,10; 181,00]	Rukaparyb vs placebo	2,47 [0,17; 250,00]	Biegunka 3-4 stopnia nasilenia		Olaparyb vs placebo	1,34 [0,30; 5,40]	Niraparyb vs placebo	0,14 [0,01; 1,11]	Rukaparyb vs placebo	0,47 [0,05; 3,25]
Rukaparyb vs placebo	5,61 [1,55; 21,60]																																																												
Trombocytopenia 3-4 stopnia nasilenia																																																													
Olaparyb vs placebo	2,90 [0,14; 36,10]																																																												
Niraparyb vs placebo	17,80 [1,55; 143,00]																																																												
Rukaparyb vs placebo	7,70 [0,50; 75,50]																																																												
Neutropenia 3-4 stopnia nasilenia																																																													
Olaparyb vs placebo	2,18 [0,38; 9,04]																																																												
Niraparyb vs placebo	5,61 [1,24; 15,70]																																																												
Rukaparyb vs placebo	2,36 [0,37; 8,53]																																																												
Nudności 3-4 stopnia nasilenia																																																													
Olaparyb vs placebo	7,22 [0,90; 107,00]																																																												
Niraparyb vs placebo	0,33 [0,17; 33,90]																																																												
Rukaparyb vs placebo	6,17 [0,51; 96,30]																																																												
Ból głowy 3-4 stopnia nasilenia																																																													
Olaparyb vs placebo	1,00 [0,03; 13,90]																																																												
Niraparyb vs placebo	1,93 [0,14; 33,10]																																																												
Rukaparyb vs placebo	1,19 [0,03; 36,80]																																																												
Zmęczenie lub astenia 3-4 stopnia nasilenia																																																													
Olaparyb vs placebo	3,32 [0,72; 13,90]																																																												
Niraparyb vs placebo	2,97 [0,42; 12,60]																																																												
Rukaparyb vs placebo	2,91 [0,37; 15,10]																																																												
Zawroty głowy 3-4 stopnia nasilenia																																																													
Olaparyb vs placebo	2,29 [0,10; 126,00]																																																												
Niraparyb vs placebo	4,20 [0,10; 181,00]																																																												
Rukaparyb vs placebo	2,47 [0,17; 250,00]																																																												
Biegunka 3-4 stopnia nasilenia																																																													
Olaparyb vs placebo	1,34 [0,30; 5,40]																																																												
Niraparyb vs placebo	0,14 [0,01; 1,11]																																																												
Rukaparyb vs placebo	0,47 [0,05; 3,25]																																																												

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRC*A. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																																
			<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Obniżenie apetytu 3-4 stopnia nasilenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>3,29 [0,11; 171,00]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>1,55 [0,07; 65,50]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>4,82 [0,09; 301,00]</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Kaszel 3-4 stopnia nasilenia</th> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>1,17 [0,19; 5,84]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>0,49 [0,06; 2,93]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>0,34 [0,01; 3,12]</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Zaparcia 3-4 stopnia nasilenia</th> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>0,73 [0,07; 7,00]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>0,81 [0,09; 6,97]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>2,22 [0,27; 16,30]</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Ból pleców 3-4 stopnia nasilenia</th> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>1,89 [0,04; 68,20]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>3,54 [0,11; 142,00]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>5,54 [0,18; 225,00]</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Anemia 3-4 stopnia nasilenia</th> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>9,62 [1,24; 44,00]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>15,90 [2,19; 68,30]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>15,20 [1,97; 71,70]</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Ból brzucha 3-4 stopnia nasilenia</th> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>1,21 [0,30; 4,54]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>0,38 [0,05; 1,68]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>1,61 [0,27; 7,56]</td> </tr> </tbody> </table>	Obniżenie apetytu 3-4 stopnia nasilenia		Olaparyb vs placebo	3,29 [0,11; 171,00]	Niraparyb vs placebo	1,55 [0,07; 65,50]	Rukaparyb vs placebo	4,82 [0,09; 301,00]	Kaszel 3-4 stopnia nasilenia		Olaparyb vs placebo	1,17 [0,19; 5,84]	Niraparyb vs placebo	0,49 [0,06; 2,93]	Rukaparyb vs placebo	0,34 [0,01; 3,12]	Zaparcia 3-4 stopnia nasilenia		Olaparyb vs placebo	0,73 [0,07; 7,00]	Niraparyb vs placebo	0,81 [0,09; 6,97]	Rukaparyb vs placebo	2,22 [0,27; 16,30]	Ból pleców 3-4 stopnia nasilenia		Olaparyb vs placebo	1,89 [0,04; 68,20]	Niraparyb vs placebo	3,54 [0,11; 142,00]	Rukaparyb vs placebo	5,54 [0,18; 225,00]	Anemia 3-4 stopnia nasilenia		Olaparyb vs placebo	9,62 [1,24; 44,00]	Niraparyb vs placebo	15,90 [2,19; 68,30]	Rukaparyb vs placebo	15,20 [1,97; 71,70]	Ból brzucha 3-4 stopnia nasilenia		Olaparyb vs placebo	1,21 [0,30; 4,54]	Niraparyb vs placebo	0,38 [0,05; 1,68]	Rukaparyb vs placebo	1,61 [0,27; 7,56]
Obniżenie apetytu 3-4 stopnia nasilenia																																																			
Olaparyb vs placebo	3,29 [0,11; 171,00]																																																		
Niraparyb vs placebo	1,55 [0,07; 65,50]																																																		
Rukaparyb vs placebo	4,82 [0,09; 301,00]																																																		
Kaszel 3-4 stopnia nasilenia																																																			
Olaparyb vs placebo	1,17 [0,19; 5,84]																																																		
Niraparyb vs placebo	0,49 [0,06; 2,93]																																																		
Rukaparyb vs placebo	0,34 [0,01; 3,12]																																																		
Zaparcia 3-4 stopnia nasilenia																																																			
Olaparyb vs placebo	0,73 [0,07; 7,00]																																																		
Niraparyb vs placebo	0,81 [0,09; 6,97]																																																		
Rukaparyb vs placebo	2,22 [0,27; 16,30]																																																		
Ból pleców 3-4 stopnia nasilenia																																																			
Olaparyb vs placebo	1,89 [0,04; 68,20]																																																		
Niraparyb vs placebo	3,54 [0,11; 142,00]																																																		
Rukaparyb vs placebo	5,54 [0,18; 225,00]																																																		
Anemia 3-4 stopnia nasilenia																																																			
Olaparyb vs placebo	9,62 [1,24; 44,00]																																																		
Niraparyb vs placebo	15,90 [2,19; 68,30]																																																		
Rukaparyb vs placebo	15,20 [1,97; 71,70]																																																		
Ból brzucha 3-4 stopnia nasilenia																																																			
Olaparyb vs placebo	1,21 [0,30; 4,54]																																																		
Niraparyb vs placebo	0,38 [0,05; 1,68]																																																		
Rukaparyb vs placebo	1,61 [0,27; 7,56]																																																		
			<p>W populacji ogólnej pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - olaparyb a placebo; - niraparybu a placebo, <p>w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych o 3-4 stopniu nasilenia: wymiotów, nudności, bólu głowy, zmęczenia/astenii, zawrotów głowy, biegunki, obniżenia apetytu, kaszlu, zaparcia,</p>																																																

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																		
			<p>bólu pleców, bólu brzucha, a w przypadku olaparybu również: trombocytopenii, neutropenii.</p> <p>Wykazano natomiast istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia w wyniku stosowania olaparybu w porównaniu z placebo; - trombocytopenii oraz neutropenii 3-4 stopnia nasilenia w wyniku stosowania niraparybu w porównaniu z placebo; - anemii 3-4 stopnia nasilenia w wyniku stosowania olaparybu w porównaniu z placebo, oraz niraparybu w porównaniu z placebo. <p>Wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy olaparybem a niraparybem w zakresie ryzyka zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia, w populacji ogólnej pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika.</p>																		
<p>Stemmer i wsp. 2020 [99]</p> <p>ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Porównanie inhibitorów PARP w terapii podtrzymującej w przypadku wrażliwego na platynę raka jajnika (nowo rozpoznanego lub nawrotowego).</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, EMBASE, Cochrane Library oraz Web of Science, od momentu powstania do czerwca 2021 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji oraz inhibitorów PARP.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - badania randomizowane II lub III fazy; - populacja: badania prowadzone w populacji pacjentów z nawrotowym platynowrażliwym lub nowo rozpoznany rakiem jajnika, otrzewnej i raka jajowodu, z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) na pochodne platyny; - interwencja: inhibitory PARP stosowane w ramach terapii podtrzymujące, w porównaniu z placebo; - oceniane punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), zdarzenia niepożądane.</p>	<p>Ostatecznie do przeglądu i meta-analizy włączono 6 badań RCT (uwzględniających 2270 pacjentów, opisanych w 7 referencjach):</p> <ul style="list-style-type: none"> - dla olaparybu: Study 19, SOLO2, SOLO1 - dla niraparybu: Prima i NOVA; - dla rukaparybu: ARIEL3. <p>Tylko jedno badanie – STUDY-19 dotyczyło porównania efektywności olaparybu względem placebo, w populacji pacjentek wyodrębnionych w zależności od statusu mutacji <i>BRCA1/2</i>. W meta-analizie uwzględniono badania zarówno w raku wczesnym jak i w nawrotowym.</p> <p><u>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</u></p> <p>Tabela 89. Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie inhibitorów PARP z placebo – wyniki meta-analizy sieciowej, populacja pacjentek z wrażliwym na platynę rakiem jajnika [99].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównania</th> <th>HR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Populacja ogólna</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>0,72 [0,57; 0,91]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>0,60 [0,50; 0,70]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>0,70 [0,56; 0,86]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Populacja z <i>BRCA</i>wt (tj. bez mutacji <i>BRCA</i>)</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>0,58 [0,37; 0,92]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>0,64 [0,48; 0,85]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>0,56 [0,38; 0,82]</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">Populacja ogólna (niezależnie od statusu <i>BRCA</i>):</p>	Porównania	HR [95% CI]	Populacja ogólna		Olaparyb vs placebo	0,72 [0,57; 0,91]	Niraparyb vs placebo	0,60 [0,50; 0,70]	Rukaparyb vs placebo	0,70 [0,56; 0,86]	Populacja z <i>BRCA</i>wt (tj. bez mutacji <i>BRCA</i>)		Olaparyb vs placebo	0,58 [0,37; 0,92]	Niraparyb vs placebo	0,64 [0,48; 0,85]	Rukaparyb vs placebo	0,56 [0,38; 0,82]
Porównania	HR [95% CI]																				
Populacja ogólna																					
Olaparyb vs placebo	0,72 [0,57; 0,91]																				
Niraparyb vs placebo	0,60 [0,50; 0,70]																				
Rukaparyb vs placebo	0,70 [0,56; 0,86]																				
Populacja z <i>BRCA</i>wt (tj. bez mutacji <i>BRCA</i>)																					
Olaparyb vs placebo	0,58 [0,37; 0,92]																				
Niraparyb vs placebo	0,64 [0,48; 0,85]																				
Rukaparyb vs placebo	0,56 [0,38; 0,82]																				

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																						
		<p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Inhibitory PARP, w tym: olaparyb, niraparyb, rukaparyb.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u> - przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA, z wykorzystaniem podejścia częstościowego (ang. <i>frequentist</i>), heterogenność oceniano z zastosowaniem testu I^2.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie STUDY-19, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Stemmer i wsp. 2020 [99], które było jedynym badaniem randomizowanym dotyczącym stosowania olaparybu we wnioskowanej populacji.</p>	<p>- istotnie statystycznie dłuższy PFS dla poszczególnych inhibitorów PARP (olaparybu, niraparybu i rukaparybu) względem placebo.</p> <p>Populacja z <i>BRCA</i> typu dzikiego (<i>BRCAwt</i>)</p> <p>- istotnie statystycznie dłuższy PFS dla poszczególnych inhibitorów PARP (olaparybu, niraparybu i rukaparybu) względem placebo.</p> <p><u>Przeżycie całkowite (OS)</u></p> <p>Tabela 90. Przeżycie całkowite - porównanie inhibitorów PARP z placebo – wyniki meta-analizy sieciowej, populacja pacjentek z wrażliwym na platynę rakiem jajnika [99].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównania</th> <th>HR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Populacja ogólna</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>0,48 [0,37; 0,63]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>0,50 [0,31; 0,79]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Populacja ogólna (niezależnie od statusu <i>BRCA</i>):</p> <p>- istotnie statystycznie dłuższy OS dla poszczególnych inhibitorów PARP (olaparybu, niraparybu) względem placebo.</p> <p>Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między trzema inhibitorami PARP (olaparybem, niraparybem i rukaparybem) pod względem PFS lub OS.</p> <p>Tabela 91. Profil bezpieczeństwa inhibitorów PARP względem placebo – wyniki meta-analizy sieciowej, populacja pacjentek z wrażliwym na platynę rakiem jajnika - populacja ogólna [99].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównania</th> <th>RD [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Wymioty 3-4 stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>0,00 [-0,01; 0,02]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>0,01 [-0,01; 0,02]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>0,03 [0,00; 0,06]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Trombocytopenia 3-4 stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>-0,00 [-0,02; 0,02]</td> </tr> </tbody> </table>	Porównania	HR [95% CI]	Populacja ogólna		Olaparyb vs placebo	0,48 [0,37; 0,63]	Niraparyb vs placebo	0,50 [0,31; 0,79]	Porównania	RD [95% CI]	Wymioty 3-4 stopnia nasilenia		Olaparyb vs placebo	0,00 [-0,01; 0,02]	Niraparyb vs placebo	0,01 [-0,01; 0,02]	Rukaparyb vs placebo	0,03 [0,00; 0,06]	Trombocytopenia 3-4 stopnia nasilenia		Olaparyb vs placebo	-0,00 [-0,02; 0,02]
Porównania	HR [95% CI]																								
Populacja ogólna																									
Olaparyb vs placebo	0,48 [0,37; 0,63]																								
Niraparyb vs placebo	0,50 [0,31; 0,79]																								
Porównania	RD [95% CI]																								
Wymioty 3-4 stopnia nasilenia																									
Olaparyb vs placebo	0,00 [-0,01; 0,02]																								
Niraparyb vs placebo	0,01 [-0,01; 0,02]																								
Rukaparyb vs placebo	0,03 [0,00; 0,06]																								
Trombocytopenia 3-4 stopnia nasilenia																									
Olaparyb vs placebo	-0,00 [-0,02; 0,02]																								

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski	
			Niraparyb vs placebo	0,30 [0,27; 0,34]
			Rukaparyb vs placebo	0,05 [0,02; 0,08]
			Neutropenia 3-4 stopnia nasilenia	
			Olaparyb vs placebo	0,02 [-0,03; 0,08]
			Niraparyb vs placebo	0,14 [0,09; 0,19]
			Rukaparyb vs placebo	0,06 [-0,01; 0,12]
			Nudności 3-4 stopnia nasilenia	
			Olaparyb vs placebo	0,01 [0,00; 0,02]
			Niraparyb vs placebo	0,01 [0,00; 0,02]
			Rukaparyb vs placebo	0,03 [0,01; 0,05]
			Zmęczenie 3-4 stopnia nasilenia	
			Olaparyb vs placebo	0,03 [-0,02; 0,07]
			Niraparyb vs placebo	0,04 [0,00; 0,09]
			Rukaparyb vs placebo	0,04 [-0,03; 0,11]
			Biegunka 3-4 stopnia nasilenia	
			Olaparyb vs placebo	0,01 [0,00; 0,03]
			Niraparyb vs placebo	-0,01 [-0,03; 0,01]
			Rukaparyb vs placebo	-0,01 [-0,03; 0,02]
			Anemia 3-4 stopnia nasilenia	
			Olaparyb vs placebo	0,14 [0,05; 0,22]
			Niraparyb vs placebo	0,27 [0,17; 0,37]
			Rukaparyb vs placebo	0,18 [0,04; 0,33]
			Ból brzucha 3-4 stopnia nasilenia	
			Olaparyb vs placebo	0,00 [-0,02; 0,02]
			Niraparyb vs placebo	0,01 [-0,01; 0,05]
			Rukaparyb vs placebo	0,02 [0,00; 0,04]
			Ból brzucha o dowolnym nasileniu	
			Olaparyb vs placebo	-0,03 [-0,10; 0,05]
			Niraparyb vs placebo	-0,08 [-0,16; 0,00]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski	
			Rukaparyb vs placebo	0,04 [-0,07; 0,15]
			Anemia o dowolnym nasileniu	
			Olaparyb vs placebo	0,25 [0,15; 0,36]
			Niraparyb vs placebo	0,45 [0,32; 0,57]
			Rukaparyb vs placebo	0,32 [0,14; 0,49]
			Ból stawów o dowolnym nasileniu	
			Olaparyb vs placebo	-0,01 [-0,06; 0,04]
			Niraparyb vs placebo	-0,01 [-0,06; 0,05]
			Rukaparyb vs placebo	0,03 [-0,03; 0,09]
			Ból pleców o dowolnym nasileniu	
			Olaparyb vs placebo	0,02 [-0,02; 0,06]
			Niraparyb vs placebo	0,02 [-0,04; 0,07]
			Rukaparyb vs placebo	-0,03 [-0,09; 0,03]
			Zaparcia o dowolnym nasileniu	
			Olaparyb vs placebo	0,03 [-0,02; 0,08]
			Niraparyb vs placebo	0,20 [0,15; 0,25]
			Rukaparyb vs placebo	0,13 [0,05; 0,21]
			Kaszel o dowolnym nasileniu	
			Olaparyb vs placebo	0,04 [-0,06; 0,13]
			Niraparyb vs placebo	0,11 [-0,05; 0,26]
			Rukaparyb vs placebo	0,01 [-0,15; 0,17]
			Obniżenie apetytu o dowolnym nasileniu	
			Olaparyb vs placebo	0,09 [0,04; 0,13]
			Niraparyb vs placebo	0,11 [0,04; 0,18]
			Rukaparyb vs placebo	0,10 [0,03; 0,16]
			Biegunka o dowolnym nasileniu	
			Olaparyb vs placebo	0,07 [0,00; 0,15]
			Niraparyb vs placebo	-0,02 [-0,12; 0,09]
			Rukaparyb vs placebo	0,10 [-0,01; 0,21]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRC4*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			Zawroty głowy o dowolnym nasileniu
			Olaparyb vs placebo 0,06 [0,02; 0,10]
			Niraparyb vs placebo 0,09 [0,04; 0,15]
			Rukaparyb vs placebo 0,07 [0,01; 0,12]
			Zaburzenia smaku o dowolnym nasileniu
			Olaparyb vs placebo 0,17 [0,08; 0,26]
			Niraparyb vs placebo 0,06 [-0,08; 0,21]
			Rukaparyb vs placebo 0,32 [0,17; 0,48]
			Niestrawność o dowolnym nasileniu
			Olaparyb vs placebo 0,05 [0,01; 0,09]
			Niraparyb vs placebo 0,02 [-0,03; 0,07]
			Rukaparyb vs placebo 0,10 [0,05; 0,14]
			Duszność o dowolnym nasileniu
			Olaparyb vs placebo 0,10 [0,07; 0,14]
			Niraparyb vs placebo 0,11 [0,05; 0,17]
			Rukaparyb vs placebo 0,06 [0,01; 0,11]
			Zmęczenie o dowolnym nasileniu
			Olaparyb vs placebo 0,20 [0,10; 0,30]
			Niraparyb vs placebo 0,11 [0,00; 0,22]
			Rukaparyb vs placebo 0,25 [0,10; 0,41]
			Ból głowy o dowolnym nasileniu
			Olaparyb vs placebo 0,06 [-0,01; 0,12]
			Niraparyb vs placebo 0,14 [0,07; 0,20]
			Rukaparyb vs placebo -0,06 [-0,15; 0,03]
			Nudności o dowolnym nasileniu
			Olaparyb vs placebo 0,39 [0,32; 0,45]
			Niraparyb vs placebo 0,34 [0,27; 0,40]
			Rukaparyb vs placebo 0,39 [0,30; 0,48]
			Neutropenia o dowolnym nasileniu

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																						
			<table border="1"> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>0,13 [0,07; 0,18]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>0,22 [0,18; 0,25]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>0,13 [0,08; 0,18]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Trombocytopenia o dowolnym nasileniu</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>0,09 [-0,01; 0,19]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>0,49 [0,39; 0,58]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>0,25 [0,12; 0,39]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Wymioty o dowolnym nasileniu</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>0,21 [0,14; 0,27]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>0,14 [0,08; 0,22]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>0,22 [0,13; 0,31]</td> </tr> </table> <p>RD – różnica ryzyka.</p> <p>W populacji ogólnej pacjentek z rakiem jajnika, wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - olaparybu a placebo; - niraparybu a placebo, <p>w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych o <u>3-4 stopniu nasilenia</u>: wymiotów, nudności, zmęczenia, biegunki, bólu brzucha, a w przypadku olaparybu również: trombocytopenii, neutropenii.</p> <p>W populacji ogólnej pacjentek z rakiem jajnika, wyniki meta-analizy sieciowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> - olaparybu a placebo; - niraparybu a placebo, <p>w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych o <u>jakimkolwiek nasileniu</u>: bólu brzucha, bólu stawów, bólu pleców, kaszlu, biegunki, w przypadku olaparybu również: zaparcia, trombocytopenii.</p> <p>Wykazano natomiast istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - trombocytopenii oraz neutropenii 3-4 stopnia nasilenia w wyniku stosowania niraparybu w porównaniu z placebo; - anemii 3-4 stopnia nasilenia w wyniku stosowania olaparybu w porównaniu z placebo, oraz niraparybu w porównaniu z placebo; - anemii, obniżenia apetytu, zawrotów głowy, nudności, neutropenii, wymiotów o dowolnym stopniu nasilenia w wyniku stosowania olaparybu w porównaniu z placebo, oraz niraparybu w porównaniu z 	Olaparyb vs placebo	0,13 [0,07; 0,18]	Niraparyb vs placebo	0,22 [0,18; 0,25]	Rukaparyb vs placebo	0,13 [0,08; 0,18]	Trombocytopenia o dowolnym nasileniu		Olaparyb vs placebo	0,09 [-0,01; 0,19]	Niraparyb vs placebo	0,49 [0,39; 0,58]	Rukaparyb vs placebo	0,25 [0,12; 0,39]	Wymioty o dowolnym nasileniu		Olaparyb vs placebo	0,21 [0,14; 0,27]	Niraparyb vs placebo	0,14 [0,08; 0,22]	Rukaparyb vs placebo	0,22 [0,13; 0,31]
Olaparyb vs placebo	0,13 [0,07; 0,18]																								
Niraparyb vs placebo	0,22 [0,18; 0,25]																								
Rukaparyb vs placebo	0,13 [0,08; 0,18]																								
Trombocytopenia o dowolnym nasileniu																									
Olaparyb vs placebo	0,09 [-0,01; 0,19]																								
Niraparyb vs placebo	0,49 [0,39; 0,58]																								
Rukaparyb vs placebo	0,25 [0,12; 0,39]																								
Wymioty o dowolnym nasileniu																									
Olaparyb vs placebo	0,21 [0,14; 0,27]																								
Niraparyb vs placebo	0,14 [0,08; 0,22]																								
Rukaparyb vs placebo	0,22 [0,13; 0,31]																								

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																
			<p>placebo;</p> <ul style="list-style-type: none"> - zaparcie, trombocytopenii o dowolnym stopniu nasilenia w wyniku stosowania niraparybu w porównaniu z placebo; - zaburzeń smaku, niestrawności, zmęczenia o dowolnym stopniu nasilenia w wyniku stosowania olaparybu w porównaniu z placebo. 																
<p>Xu i wsp. 2020 [100]</p> <p>ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PARP (olaparybu, niraparybu i rukaparybu) stosowanych w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register do maja 2020 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji oraz inhibitorów PARP; - dodatkowo przeanalizowano bibliografię włączonych badań; - podejmowano próby kontaktu z autorami badań</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - populacja: pacjenci z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika; - interwencje: zarejestrowane przez FDA inhibitory PARP (olaparyb, niraparyb, rukaparyb); - komparatory: placebo lub inne inhibitory PARP; - oceniane punkty końcowe: czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu (PFS), zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 nasilenia, przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych; - randomizowane badania kliniczne.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 5 badań RCT (łącznie 1838 pacjentów): - dla olaparybu: Study 19, oraz SOLO2, - dla olaparybu+chemioterapia: Oza i wsp. - dla niraparybu: NOVA; - dla rukaparybu: ARIEL3</p> <p><u>Przeżycie wolne od progresji choroby</u></p> <p>Tabela 92. Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie inhibitorów PARP z placebo i pomiędzy sobą – wyniki meta-analizy sieciowej, populacja pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika [100].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównania</th> <th>HR [95% CrI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Populacja ogólna</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>0,35 [0,25; 0,49]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>0,38 [0,30; 0,48]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>0,37 [0,30; 0,45]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Populacja ogólna</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs olaparyb</td> <td>1,1 [0,72; 1,6]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs rukaparyb</td> <td>0,95 [0,64; 1,4]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Populacja ogólna (niezależnie od statusu <i>BRCA</i>): - istotnie statystycznie dłuższy PFS dla poszczególnych inhibitorów PARP (olaparybu, niraparybu i rukaparybu) względem placebo; - brak istotnych statystycznie różnic w PFS między olaparybem a niraparybem czy rukaparybem.</p>	Porównania	HR [95% CrI]	Populacja ogólna		Olaparyb vs placebo	0,35 [0,25; 0,49]	Niraparyb vs placebo	0,38 [0,30; 0,48]	Rukaparyb vs placebo	0,37 [0,30; 0,45]	Populacja ogólna		Niraparyb vs olaparyb	1,1 [0,72; 1,6]	Olaparyb vs rukaparyb	0,95 [0,64; 1,4]
Porównania	HR [95% CrI]																		
Populacja ogólna																			
Olaparyb vs placebo	0,35 [0,25; 0,49]																		
Niraparyb vs placebo	0,38 [0,30; 0,48]																		
Rukaparyb vs placebo	0,37 [0,30; 0,45]																		
Populacja ogólna																			
Niraparyb vs olaparyb	1,1 [0,72; 1,6]																		
Olaparyb vs rukaparyb	0,95 [0,64; 1,4]																		

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																														
		<p>- badania uwzględniające niezarejestrowane inhibitory PARP, - pacjenci bez platynowrażliwego, nawrotowego raka jajnika; - badanie nierandomizowane, przeglądy lub raporty skupiające się na wynikach laboratoryjnych; - abstrakty konferencyjne; - badania na zwierzętach; - publikacje nieanglojęzyczne.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Inhibitory PARP, w tym: olaparyb, niraparyb, rukaparyb.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u> Meta-analizę sieciową przeprowadzono z modelu efektów stałych, zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie STUDY-19, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Xu i wsp. 2020 [100], które było jedynym badaniem randomizowanym dotyczącym stosowania olaparybu we wnioskowanej populacji.</p>	<p>Według SUCRA prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią pod względem PFS w populacji ogólnej było następujące: olaparyb (79,1%) > rukaparyb (72,5%) > niraparyb (66,7%) > olaparyb+chemioterapia (31,6%) > placebo (0,016%).</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p> <p>Tabela 93. Profil bezpieczeństwa - porównanie inhibitorów PARP z placebo i pomiędzy sobą – wyniki meta-analizy sieciowej, populacja pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika – populacja ogólna [100].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównania</th> <th>RR [95% CrI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>5,3 [2,1; 19,0]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>7,3 [3,0; 25,0]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>9,6 [3,5; 41,0]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs olaparyb</td> <td>1,6 [1,1; 2,4]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs rukaparyb</td> <td>0,52 [0,33; 0,80]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>2,0 [1,5; 2,6]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>3,3 [2,5; 4,4]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>3,8 [2,8; 5,6]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs olaparyb</td> <td>1,4 [0,30; 6,3]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs rukaparyb</td> <td>0,55 [0,10; 2,8]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Populacja ogólna pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika: - brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych w wyniku stosowania olaparybu w porównaniu z niraparybem i rukaparybem; - olaparyb, niraparyb i rukaparyb istotnie statystycznie zwiększały ryzyko przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo; - istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia w wyniku terapii olaparybem w porównaniu z rukaparybem i niraparybem;</p>	Porównania	RR [95% CrI]	Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia		Olaparyb vs placebo	5,3 [2,1; 19,0]	Niraparyb vs placebo	7,3 [3,0; 25,0]	Rukaparyb vs placebo	9,6 [3,5; 41,0]	Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia		Niraparyb vs olaparyb	1,6 [1,1; 2,4]	Olaparyb vs rukaparyb	0,52 [0,33; 0,80]	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych		Olaparyb vs placebo	2,0 [1,5; 2,6]	Niraparyb vs placebo	3,3 [2,5; 4,4]	Rukaparyb vs placebo	3,8 [2,8; 5,6]	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych		Niraparyb vs olaparyb	1,4 [0,30; 6,3]	Olaparyb vs rukaparyb	0,55 [0,10; 2,8]
Porównania	RR [95% CrI]																																
Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia																																	
Olaparyb vs placebo	5,3 [2,1; 19,0]																																
Niraparyb vs placebo	7,3 [3,0; 25,0]																																
Rukaparyb vs placebo	9,6 [3,5; 41,0]																																
Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia nasilenia																																	
Niraparyb vs olaparyb	1,6 [1,1; 2,4]																																
Olaparyb vs rukaparyb	0,52 [0,33; 0,80]																																
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych																																	
Olaparyb vs placebo	2,0 [1,5; 2,6]																																
Niraparyb vs placebo	3,3 [2,5; 4,4]																																
Rukaparyb vs placebo	3,8 [2,8; 5,6]																																
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych																																	
Niraparyb vs olaparyb	1,4 [0,30; 6,3]																																
Olaparyb vs rukaparyb	0,55 [0,10; 2,8]																																

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRC*A. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																										
			<p>- olaparyb, niraparyb i rukaparyb istotnie zwiększały ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia w porównaniu z placebo.</p> <p>Według rankingu SUCRA prawdopodobieństwo bycia najbezpieczniejszą terapią pod względem ryzyka zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia w fazie leczenia podtrzymującego było następujące: placebo (100,0%) > olaparyb (66,4%) > niraparyb (25,7%) > rukaparyb (7,8%).</p> <p>Według rankingu SUCRA prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych było następujące: rukaparyb (80,3%) > niraparyb (67,5%) > olaparyb (52,1%) > placebo (0).</p>																										
<p>Luo i wsp. 2022 [101]</p> <p>ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania różnych inhibitorów PARP u pacjentów z rakiem jajnika (nowo rozpoznany lub nawrotowy)</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - Cochrane Library, PubMed, Embase, Science Citation Index, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, Chongqing VIP (CQVIP), and Chinese BioMedical Literature Database (CBM) do 14 lutego 2021 roku; - zastosowano słowa kluczowe dla rozpatrywanych interwencji i populacji; - przeszukano strony rejestrów badań klinicznych ClinicalTrials.gov oraz referencje analizowanych artykułów.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - populacja: dorosłe kobiety z rakiem jajnika; - interwencje: inhibitory PARP (olaparyb, niraparyb, rukaparyb, weliparyb, fluzoparyb, talazoparyb, pamiparyb); - komparatory: placebo; - oceniane punkty końcowe: czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu (PFS), przeżycie całkowite (OS), zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 nasilenia;</p>	<p>Uwzględniono 6 badań RCT (8 publikacji, 2801 pacjentek, w tym 4 badania w raku nawrotowym i 2 we wczesnym): - dla olaparybu: Study 19, SOLO2, SOLO1 (rak wczesny); - dla niraparybu: NOVA; PRIMA (rak wczesny); - dla rukaparybu: ARIEL3.</p> <p><u>Przeżycie wolne od progresji choroby</u></p> <p>Tabela 94. Przeżycie wolne od progresji choroby - porównanie inhibitorów PARP z placebo i pomiędzy sobą – wyniki meta-analizy sieciowej, populacja pacjentek z rakiem jajnika [101]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównania</th> <th>HR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Populacja ogólna</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>0,32 [0,19; 0,52]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>0,49 [0,27; 0,89]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>0,37 [0,16; 0,87]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Populacja ogólna</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs niraparyb</td> <td>0,64 [0,30; 1,42]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs rukaparyb</td> <td>0,86 [0,33; 2,33]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Populacja z BRCAwt</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>0,54 [0,22; 1,35]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>0,55 [0,3; 1,0]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>0,47 [0,2; 1,11]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Populacja z BRCAwt</td> </tr> </tbody> </table>	Porównania	HR [95% CI]	Populacja ogólna		Olaparyb vs placebo	0,32 [0,19; 0,52]	Niraparyb vs placebo	0,49 [0,27; 0,89]	Rukaparyb vs placebo	0,37 [0,16; 0,87]	Populacja ogólna		Olaparyb vs niraparyb	0,64 [0,30; 1,42]	Olaparyb vs rukaparyb	0,86 [0,33; 2,33]	Populacja z BRCAwt		Olaparyb vs placebo	0,54 [0,22; 1,35]	Niraparyb vs placebo	0,55 [0,3; 1,0]	Rukaparyb vs placebo	0,47 [0,2; 1,11]	Populacja z BRCAwt	
Porównania	HR [95% CI]																												
Populacja ogólna																													
Olaparyb vs placebo	0,32 [0,19; 0,52]																												
Niraparyb vs placebo	0,49 [0,27; 0,89]																												
Rukaparyb vs placebo	0,37 [0,16; 0,87]																												
Populacja ogólna																													
Olaparyb vs niraparyb	0,64 [0,30; 1,42]																												
Olaparyb vs rukaparyb	0,86 [0,33; 2,33]																												
Populacja z BRCAwt																													
Olaparyb vs placebo	0,54 [0,22; 1,35]																												
Niraparyb vs placebo	0,55 [0,3; 1,0]																												
Rukaparyb vs placebo	0,47 [0,2; 1,11]																												
Populacja z BRCAwt																													

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																
		<p>- randomizowane badania kliniczne II lub III fazy.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - duplikaty publikacji lub abstrakty konferencyjne; - badanie z nieaktualnymi, wstępnymi wynikami, - badania z niedostępnymi wynikami. <p><u>Oceniane interwencje:</u> Inhibitory PARP, w tym: olaparyb, niraparyb, rukaparyb, weliparyb, fluzoparyb, talazoparyb, pamiparyb.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u> Meta-analizę sieciową przeprowadzono metodą Bayesowską, z próbkowaniem Monte Carlo łańcuchami Markova, model efektów losowych, zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie STUDY-19, wzięte pod uwagę również w opracowaniu Luo i wsp. 2022 [101], które było jedynym badaniem randomizowanym dotyczącym stosowania olaparybu we wnioskowanej populacji.</p>	<table border="1"> <tr> <td>Olaparyb vs niraparyb</td> <td>0,97 [0,33; 2,93]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs rukaparyb</td> <td>1,14 [0,33; 3,94]</td> </tr> </table> <p>Populacja ogólna pacjentek z rakiem jajnika:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotnie statystycznie dłuższy PFS dla olaparybu, niraparybu i rukaparybu w porównaniu z placebo; - brak istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS pomiędzy olaparybem a niraparybem czy rukaparybem. <p>Populacja z <i>BRCA</i> typu dzikiego (<i>BRCAwt</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS pomiędzy olaparybem a niraparybem i rukaparybem; - brak istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS pomiędzy olaparybem, niraparybem, rukaparybem względem placebo. <p><u>Przeżycie całkowite</u></p> <p>Tabela 95. Przeżycie całkowite - porównanie inhibitorów PARP z placebo i pomiędzy sobą – wyniki meta-analizy sieciowej, populacja pacjentek z rakiem jajnika [101].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównania</th> <th>HR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Populacja ogólna</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>0,77 [0,59; 1,04]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>0,69 [0,40; 1,23]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Populacja ogólna</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs niraparyb</td> <td>1,11 [0,59; 2,11]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Populacja ogólna pacjentek z rakiem jajnika:</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak istotnych statystycznie różnic w zakresie OS pomiędzy olaparybem, niraparybem, w porównaniu z placebo; - brak istotnych statystycznie różnic w zakresie OS pomiędzy olaparybem a niraparybem. <p><u>Profil bezpieczeństwa</u></p>	Olaparyb vs niraparyb	0,97 [0,33; 2,93]	Olaparyb vs rukaparyb	1,14 [0,33; 3,94]	Porównania	HR [95% CI]	Populacja ogólna		Olaparyb vs placebo	0,77 [0,59; 1,04]	Niraparyb vs placebo	0,69 [0,40; 1,23]	Populacja ogólna		Olaparyb vs niraparyb	1,11 [0,59; 2,11]
Olaparyb vs niraparyb	0,97 [0,33; 2,93]																		
Olaparyb vs rukaparyb	1,14 [0,33; 3,94]																		
Porównania	HR [95% CI]																		
Populacja ogólna																			
Olaparyb vs placebo	0,77 [0,59; 1,04]																		
Niraparyb vs placebo	0,69 [0,40; 1,23]																		
Populacja ogólna																			
Olaparyb vs niraparyb	1,11 [0,59; 2,11]																		

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRC4*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																
			<p>Tabela 96. Profil bezpieczeństwa - porównanie inhibitorów PARP z placebo i pomiędzy sobą – wyniki meta-analizy sieciowej, populacja ogólna pacjentek z rakiem jajnika [101].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównania</th> <th>RR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Populacja ogólna – zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs placebo</td> <td>2,65 [1,65; 4,37]</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb vs placebo</td> <td>9,98 [5,79; 17,05]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb vs placebo</td> <td>7,89 [3,56; 17,17]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Populacja ogólna - zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs niraparyb</td> <td>0,27 [0,13; 0,55]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb vs rukaparyb</td> <td>0,34 [0,14; 0,86]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Populacja ogólna pacjentek z rakiem jajnika: - istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia w wyniku terapii olaparybem w porównaniu z rukaparybem i niraparybem; - olaparyb, niraparyb i rukaparyb istotnie statystycznie zwiększały ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia w porównaniu z placebo.</p>	Porównania	RR [95% CI]	Populacja ogólna – zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia		Olaparyb vs placebo	2,65 [1,65; 4,37]	Niraparyb vs placebo	9,98 [5,79; 17,05]	Rukaparyb vs placebo	7,89 [3,56; 17,17]	Populacja ogólna - zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia		Olaparyb vs niraparyb	0,27 [0,13; 0,55]	Olaparyb vs rukaparyb	0,34 [0,14; 0,86]
Porównania	RR [95% CI]																		
Populacja ogólna – zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia																			
Olaparyb vs placebo	2,65 [1,65; 4,37]																		
Niraparyb vs placebo	9,98 [5,79; 17,05]																		
Rukaparyb vs placebo	7,89 [3,56; 17,17]																		
Populacja ogólna - zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia																			
Olaparyb vs niraparyb	0,27 [0,13; 0,55]																		
Olaparyb vs rukaparyb	0,34 [0,14; 0,86]																		
<p>Wang i wsp. 2022 [102] ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania olaparybu względem placebo u pacjentów z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, Cochrane Library, EMBASE, web of Science, z zastosowaniem słów kluczowych dla olaparybu i raka jajnika (oraz słownika MeSH), do kwietnia 2021 roku; - przeanalizowano również referencje odnalezionych artykułów.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u> - populacja: pacjenci z platynowrażliwym rakiem jajnika, leczeni olaparybem lub placebo w ramach terapii podtrzymującej; - oceniane punkty końcowe:</p>	<p>W przeglądzie i meta-analizie uwzględniono 3 badania RCT (5 publikacji) dotyczących zastosowania olaparybu w leczeniu nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej, w tym: badanie STUDY-19, SOLO-2 oraz NCT01874353.</p> <p><u>Przeżycie wolne od progresji choroby</u> Populacja ogólna pacjentek, bez względu na status mutacji <i>BRC4</i>: stosowanie olaparybu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie statystycznie dłuższym PFS (HR=0,31; 95% CI: 0,26; 0,37; p<0,001, model efektów stałych). W badaniu STUDY-19 wykazano istotną przewagę olaparybu nad placebo w zakresie PFS.</p> <p><u>Przeżycie całkowite</u> Populacja ogólna pacjentek, bez względu na status mutacji <i>BRC4</i>: stosowanie olaparybu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie statystycznie dłuższym OS (HR=0,73; 95% CI: 0,60; 0,90; p=0,003, model efektów stałych). W badaniu STUDY-19 wykazano istotną przewagę olaparybu nad placebo w zakresie OS.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa - populacja ogólna</u> Istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych, w wyniku</p>																

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), zdarzenia niepożądane; - randomizowane badania kliniczne, anglojęzyczne.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - pacjenci z inną jednostką chorobową niż nawrotowy, platynowrażliwy rak jajnika, - badania obserwacyjne, retrospektywne lub opisy przypadków; - abstrakty konferencyjne, wytyczne, listy, meta-analizy, przeglądy; - badania jednoramienne (fazy I lub II).</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Olaparyb, placebo.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u> Meta-analizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu efektów stałych lub losowych, w zależności od wyniku testu homogeniczności I².</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie STUDY-19, wzięte pod uwagę również w opracowaniu Wang i wsp. 2022 [102], które było jedynym badaniem randomizowanym dotyczącym stosowania olaparybu we wnioskowanej populacji.</p>	<p>stosowania olaparybu w porównaniu z placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nudności, RR=2,06 [95% CI: 1,78; 2,38], p<0,001; - zmęczenia, RR=1,52 [1,32; 1,76], p<0,001; - wymiotów, RR=2,37 [1,83; 3,07], p<0,001; - anemii, RR=4,12 [2,87; 5,89], p<0,001; - biegunki, RR=1,39 [1,11; 1,74], p=0,004; - zaparcia, RR=1,36 [1,04; 1,77], p=0,023; - zaburzeń smaku, RR=4,04 [2,51; 6,52], p<0,001; - obniżenia apetytu, RR=1,84 [1,32; 2,57], p<0,001; - neutropenii, RR=2,35 [1,56; 3,54], p<0,001; - zawrotów głowy, RR=1,70 [1,18; 2,43], p=0,004; - niestrawności, RR=1,61 [1,12; 2,30], p=0,010; <p>Brak różnic w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych, w wyniku stosowania olaparybu w porównaniu z placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bólu brzucha, RR=1,03 [95% CI: 0,82; 1,30], p=0,789; - bólu głowy, RR=1,36 [0,88; 2,11], p=0,164; - bólu stawów, RR=1,04 [0,80; 1,36], p=0,760; - kaszlu, RR=1,53 [0,65; 3,63], p=0,332; - bólu nadbrzusza, RR=1,40 [0,99; 1,97], p=0,054; - bólu pleców, RR=1,27 [0,91; 1,77], p=0,160.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Yang i wsp. 2020 [103]</p> <p>ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, Web of Science, EBSCO, Cochrane library; poszukiwano artykułów opublikowanych do lutego 2020 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: dla inhibitorów PARP i populacji; - ponadto przeszukano ręcznie referencje znajdujące się a publikacjach.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badanie opublikowane w języku angielskim, dotyczące zakończonych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania inhibitorów PARP; - badania RCT, fazy II lub III, w których uczestniczyli pacjenci z rakiem jajnika; - badania w których oceniano następujące punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby i/lub przeżycie całkowite, profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - schematy obejmujące terapie neoadjuwantową; - badania fazy innej niż II lub III; - brak możliwości ekstrakcji danych; - w przypadku kilku publikacji lub kontynuacji badania wykorzystywano najnowsze dane.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> - olaparyb, rukaparyb, niraparyb,</p>	<p>Ostatecznie do przeglądu i meta-analizy włączono 10 badań (5006 pacjentów), w tym w 4 inhibitory PARP stosowano w 1 linii leczenia, a w 6 – w dalszej linii; w 5 badaniach stosowano olaparyb.</p> <p>Biorąc pod uwagę, że przedmiotem niniejszej analizy jest ocena efektywności olaparybu stosowanego w leczeniu pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub rakiem otrzewnej z badania STUDY-19, na końcu zamieszczając najważniejsze wnioski płynące z omawianego opracowania wtórnego dotyczące efektywności inhibitorów PARP w terapii raka jajnika.</p> <p><u>Wyniki dotyczące badania STUDY-19</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS w populacji z mutacjami <i>BRCA1/2</i>: HR=0,22 [95% CI: 0,12; 0,40] – istotnie statystycznie dłuższy w wyniku stosowania olaparybu względem placebo; - PFS w populacji z bez mutacji <i>BRCA1/2</i>: HR=0,54 [95% CI: 0,34; 0,85] – istotnie statystycznie dłuższy w wyniku stosowania olaparybu względem placebo; - OS w populacji ogólnej: HR=0,73 [0,55; 0,96] – istotnie dłuższy w wyniku stosowania olaparybu względem placebo; <p>Efekty stosowania olaparybu są lepsze w subpopulacji pacjentek z mutacjami <i>BRCA</i> lub niedoborem procesu rekombinacji homologicznej, w porównaniu z osobami bez takich mutacji.</p> <p><u>Ogólne wnioski dotyczące efektywności inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika:</u> Wyniki meta-analizy wykazały, że dodanie inhibitorów PARP do terapii może znacząco wydłużyć PFS i OS u pacjentek z rakiem jajnika (HR=0,44, 95% CI: 0,34; 0,53, p<0,001; HR=0,79, 95% CI: 0,65; 0,94, odpowiednio p < 0,001). U pacjentów z mutacją <i>BRCA 1/2</i> HR dla PFS wynosił 0,29 (p < 0,001), a HR=0,51 (p < 0,001) u pacjentów bez mutacji <i>BRCA 1/2</i>. HR dla PFS wynosił 0,40 (p<0,001) u pacjentów z HRD, podczas gdy HR wynosił 0,80 (p<0,001) u pacjentów bez HRD. Ponadto analiza wykazała, że stosowanie inhibitorów PARP nie zwiększało istotnie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni (RR = 1,04, p = 0,16). Zwiększyła się jednak częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub wyższego (RR = 1,87, p = 0,002). Notowane zdarzenia niepożądane dotyczyły głównie układu krwionośnego.</p> <p>Podsumowując: Inhibitory PARP mogą poprawić rokowanie pacjentek z rakiem jajnika z i bez mutacji genetycznych (<i>BRCA 1/2</i> lub HRD). Co więcej, inhibitory PARP były ogólnie dobrze tolerowane przez pacjentów po dodaniu ich do aktualnej terapii, należy jednak zwrócić uwagę, iż mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i wyższego.</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>weliparyb, talazoparyb.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u> Meta-analizę przeprowadzono zgodnie z zaleceniami PRISMA-P z 2015 roku, zastosowano model efektów losowych.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie STUDY-19, wzięte pod uwagę również w opracowaniu Yang i wsp. 2020 [103], które było jedynym badaniem randomizowanym dotyczącym stosowania olaparybu we wnioskowanej populacji.</p>	
<p>Gao i wsp. 2021 [104]</p> <p>ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Opracowanie modelu farmakodynamicznego i określenie zmiennych towarzyszących w celu ilościowego opisanie skuteczności inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka jajnika.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, EMBASE Cochrane library; poszukiwano artykułów opublikowanych do lutego 2020 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: dla inhibitorów PARP i populacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badanie opublikowane w języku angielskim, - badania prowadzone w populacji pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika, leczonych terapią podtrzymującą inhibitorami PARP, zarejestrowanymi przez FDA – olaparybem, rukaparybem, niraparybem; - badania randomizowane; - badania w których oceniano przeżycie wolne od progresji choroby i informacje o biomarkerach – statusie mutacji</p>	<p>Ostatecznie do przeglądu i meta-analizy włączono 8 badań (1169 pacjentów), w tym badanie STUDY-19.</p> <p>Leczenie olaparybem otrzymywało 501 pacjentów, 302 terapię niraparybem i 366 otrzymujących rukaparybem. Wśród nich 669 pacjentów uzyskało pozytywny wynik testu na obecność mutacji <i>BRCA</i>, a 100 pacjentów miało gen <i>BRCA</i> typu dzikiego (<i>BRCAwt</i>), 400 pacjentów było HRD-dodatnich (tzn. miało niedobór rekombinacji homologicznej). W sumie 1077 pacjentów otrzymało monoterapię inhibitorami PARP, a 92 pacjentów otrzymało terapię skojarzoną.</p> <p>Log normalny model funkcji hazardu został opracowany na podstawie danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) 1169 pacjentów z opublikowanych badań z inhibitorami PARP (olaparybem, niraparybem i rukaparybem). Symulacja Monte Carlo została wykorzystana do porównania wartości PFS w różnych scenariuszach, takich jak monoterapia inhibitorami PARP i terapia skojarzona (PARP w połączeniu z chemioterapią lub terapią celowaną), z uwzględnieniem różnego statusu biomarkerów i różnych inhibitorów PARP. Oceniono również PFS.</p> <p><u>Wyniki modelowania</u> Wykazano, że mediana PFS wynosiła 8,5 miesiąca w przypadku monoterapii inhibitorami PARP i 16,0 miesięcy w przypadku terapii skojarzonej z inhibitorami PARP. Mediana PFS dla pacjentów z mutacją <i>BRCA</i>, <i>BRCA</i> typu dzikiego i dodatnim wynikiem HRD wyniosła odpowiednio 11,0, 7,5 i 9,0 miesięcy w monoterapii oraz odpowiednio 23,0, 14,0 i 17,5 miesiąca w terapii skojarzonej.</p> <p>Ponadto mediana PFS monoterapii olaparybem, niraparybem i rukaparybem wynosiła odpowiednio około 9,5, 10,5 i 12,0 miesięcy oraz odpowiednio około 19,0, 20,0 i 25 miesięcy w terapii skojarzonej. Mediany</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p><i>BRCA</i> lub niedoborze procesu rekombinacji homologicznej (HRD).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - przeglądy, opisy przypadków, meta-analizy; - abstrakty konferencyjne; - badania nie dotyczące terapii podtrzymującej.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Inhibitory PARP, w tym olaparyb, rukaparyb.</p> <p><u>Metodyka analizy:</u> Meta-analiza pojedynczych ramion (oparta na modelu) została przeprowadzona z zastosowaniem modelu efektów losowych.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie STUDY-19, wzięte pod uwagę również w opracowaniu Gao i wsp. 2021 [104], które było jedynym badaniem randomizowanym dotyczącym stosowania olaparybu we wnioskowanej populacji.</p>	<p>wartości PFS w skojarzeniu z cedyranibem, bewacyzumabem i chemioterapią wyniosły odpowiednio około 17,0, 12,5 i 19,5 miesiąca.</p> <p>Stwierdzono, że przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w przypadku pacjentów z <i>BRCAwt</i> było podobne do PFS dla pacjentów HRD-dodatnich i nie było istotnej różnicy w PFS między olaparybem, niraparybem i rukaparybem w populacji pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika.</p>
<p>Chen i wsp. 2022 [105]</p> <p>ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania olaparybu w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, EMBASE Cochrane Library oraz EBSCO; poszukiwano artykułów opublikowanych do stycznia 2022 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: dla olaparybu, populacji oraz randomizowanych badan klinicznych.</p>	<p>Ostatecznie do przeglądu i meta-analizy włączono 7 badań randomizowanych (2406 pacjentów), w tym badania STUDY-19.</p> <p><u>Przeżycie całkowite (populacja ogólna):</u> Wyniki meta-analizy wskazują, że zastosowanie olaparybu istotnie wydłużyło przeżycie całkowite w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika (grupę kontrolną stanowiło placebo lub standardowa chemioterapia); HR=1,24 [95% CI: 1,06; 145], p=0,006, model fixed.</p> <p>W przypadku badania STUDY-19 nie wykazano istotnych różnic w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																		
		<p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja: pacjenci ze zdiagnozowanym nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, niezależnie od płci i rasy; - rodzaj badań: badania prospektywne i retrospektywne; - interwencje: olaparyb w monoterapii lub w skojarzeniu z konwencjonalną chemioterapią; grupa kontrolna: chemioterapia lub placebo; - oceniane punkty końcowe: przeżycie całkowite, zdarzenie niepożądane wszystkich stopni nasilenia (nudności, zmęczenia, wymioty, biegunka, ból brzucha, ból głowy), ww. zdarzenia niepożądane powyżej 3 stopnia nasilenia. <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania niekliniczne lub nierandomizowane, opisy przypadków, przeglądy, badania na zwierzętach; - badania powtarzalności; - literatura inna niż chińska i angielska; - raporty bez danych; - brak możliwości uzyskania literatury pełnotekstowej. <p><u>Oceniane interwencje:</u> Olaparyb.</p> <p><u>Metodyka analizy:</u> Meta-analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA, model dobierano w zależności od wartości testu I^2 oraz wartości p w teście Cochrane Q.</p>	<p>zastosowaniem olaparybu a placebo (HR=0,94; 0,63; 1,39, $p=0,75$; mediana: 29,7 vs 29,9 miesiąca).</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa (populacja ogólna)</u></p> <p>Tabela 97. Profil bezpieczeństwa – olaparyb vs grupa kontrolna (placebo lub chemioterapia) – wyniki meta-analizy, populacja ogólna pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika – populacja ogólna [105].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównania</th> <th>RR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Olaparyb vs grupa kontrolna – zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Jakiegokolwiek</td> <td>1,54 [1,38; 1,71]</td> </tr> <tr> <td>Nudności</td> <td>1,96 [1,63; 2,36]</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>1,48 [1,33; 1,64]</td> </tr> <tr> <td>Wymioty</td> <td>2,00 [1,64; 2,44]</td> </tr> <tr> <td>Biegunka</td> <td>1,35 [1,12; 1,63]</td> </tr> <tr> <td>Ból brzucha</td> <td>1,07 [0,84; 1,36]</td> </tr> <tr> <td>Ból głowy</td> <td>1,49 [1,03; 2,15]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Olaparyb vs grupa kontrolna – zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Jakiegokolwiek</td> <td>2,13 [1,61; 2,81]</td> </tr> <tr> <td>Nudności</td> <td>2,98 [1,19; 7,44]</td> </tr> <tr> <td>Zmęczenie</td> <td>4,11 [2,41; 6,99]</td> </tr> <tr> <td>Wymioty</td> <td>1,68 [0,78; 3,64]</td> </tr> <tr> <td>Biegunka</td> <td>2,41 [1,18; 4,90]</td> </tr> <tr> <td>Ból brzucha</td> <td>0,90 [0,48; 1,69]</td> </tr> <tr> <td>Ból głowy</td> <td>0,69 [0,25; 1,96]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wyniki meta-analizy wskazują, że zastosowanie olaparybu w porównaniu z grupą kontrolną, w populacji ogólnej pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika wiąże się z istotnie statystycznie</p>	Porównania	RR [95% CI]	Olaparyb vs grupa kontrolna – zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia		Jakiegokolwiek	1,54 [1,38; 1,71]	Nudności	1,96 [1,63; 2,36]	Zmęczenie	1,48 [1,33; 1,64]	Wymioty	2,00 [1,64; 2,44]	Biegunka	1,35 [1,12; 1,63]	Ból brzucha	1,07 [0,84; 1,36]	Ból głowy	1,49 [1,03; 2,15]	Olaparyb vs grupa kontrolna – zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia		Jakiegokolwiek	2,13 [1,61; 2,81]	Nudności	2,98 [1,19; 7,44]	Zmęczenie	4,11 [2,41; 6,99]	Wymioty	1,68 [0,78; 3,64]	Biegunka	2,41 [1,18; 4,90]	Ból brzucha	0,90 [0,48; 1,69]	Ból głowy	0,69 [0,25; 1,96]
Porównania	RR [95% CI]																																				
Olaparyb vs grupa kontrolna – zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia																																					
Jakiegokolwiek	1,54 [1,38; 1,71]																																				
Nudności	1,96 [1,63; 2,36]																																				
Zmęczenie	1,48 [1,33; 1,64]																																				
Wymioty	2,00 [1,64; 2,44]																																				
Biegunka	1,35 [1,12; 1,63]																																				
Ból brzucha	1,07 [0,84; 1,36]																																				
Ból głowy	1,49 [1,03; 2,15]																																				
Olaparyb vs grupa kontrolna – zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia																																					
Jakiegokolwiek	2,13 [1,61; 2,81]																																				
Nudności	2,98 [1,19; 7,44]																																				
Zmęczenie	4,11 [2,41; 6,99]																																				
Wymioty	1,68 [0,78; 3,64]																																				
Biegunka	2,41 [1,18; 4,90]																																				
Ból brzucha	0,90 [0,48; 1,69]																																				
Ból głowy	0,69 [0,25; 1,96]																																				

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie STUDY-19, wzięte pod uwagę również w opracowaniu Chen i wsp. 2022 [105], które było jedynym badaniem randomizowanym dotyczącym stosowania olaparybu we wnioskowanej populacji.</p>	<p>większym ryzykiem wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia; - nudności, w tym o ≥ 3 stopnia nasilenia; - zmęczenia, w tym o ≥ 3 stopnia nasilenia; <ul style="list-style-type: none"> - wymiotów; - biegunki, w tym o ≥ 3 stopnia nasilenia; <ul style="list-style-type: none"> - bólu głowy. <p>Wyniki meta-analizy wskazują, że zastosowanie olaparybu w porównaniu z grupą kontrolną, w populacji ogólnej pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika wiąże się brakiem istotnych statystycznie różnic pod względem ryzyka wystąpienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bólu brzucha, w tym o ≥ 3 stopnia nasilenia; - bólu brzucha o ≥ 3 stopnia nasilenia; - bólu głowy o ≥ 3 stopnia nasilenia.
<p>Lau i wsp. 2022 [106] ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Omówienie mechanizmów molekularnych leżących u podstaw PARP i działania inhibitorów PARP, a także wyników badań klinicznych dotyczących efektów stosowania zarejestrowanych inhibitorów PARP w populacji chorych z rakiem jajnika.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed i Medline przeszukano w okresie do marca 2022 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: dla inhibitorów PARP oraz populacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania podstawowe i kliniczne dotyczące zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika opublikowane po 2005 roku.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - artykuły o niskiej jakości metodologicznej lub niezawierające odpowiednich danych.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Dopuszczone do obrotu inhibitory PARP: olaparyb, niraparyb, rukaparyb.</p> <p><u>Metodyka analizy:</u> Nie przeprowadzono meta-</p>	<p>Ostatecznie do przeglądu i włączono 40 artykułów, w tym badanie STUDY-19.</p> <p>W opracowaniu omówiono mechanizm działania inhibitorów PARP oraz wyniki kluczowych badań klinicznych, dotyczących zastosowania olaparybu, rukaparybu i niraparybu w populacji chorych z rakiem jajnika.</p> <p>Biorąc pod uwagę, że przedmiotem niniejszej analizy jest ocena efektywności olaparybu stosowanego w leczeniu pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub rakiem otrzewnej z badania STUDY-19, na końcu zamieszczając najważniejsze wnioski płynące z omawianego opracowania wtórnego dotyczące efektywności inhibitorów PARP w terapii raka jajnika.</p> <p>Olaparyb jest pierwszym inhibitorem PARP wprowadzonym do praktyki klinicznej stosowanym w leczeniu raka jajnika na podstawie kilku niezwykle obiecujących badań klinicznych. Po raz pierwszy został zatwierdzony przez FDA w grudniu 2014 r. jako monoterapia w leczeniu raka jajnika u pacjentów z mutacją germinálną genu <i>BRCA</i>, którzy przeszli co najmniej trzy wcześniejsze linie chemioterapii.</p> <p>W 2017 roku FDA dopuściła do obrotu olaparyb w monoterapii do leczenia podtrzymującego platynoopornych, nawrotowych raków jajnika, niezależnie od obecności lub braku mutacji <i>BRCA</i>, na podstawie wyników dwóch międzynarodowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badań klinicznych - STUDY 19 i SOLO-2, w dawce odpowiednio 400 mg 2x dobę (kapsułki) i 300 mg 2x dobę (tabletki). Wszyscy pacjenci w obu badaniach byli wcześniej poddani co najmniej dwóm chemioterapiom opartym na platynie. Badanie STUDY-19 było badaniem fazy II z zastosowaniem olaparybu jako terapii podtrzymującej w nawrotach surowiczego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości, jajowodów lub pierwotnego raka otrzewnej. Warto zauważyć, że status <i>BRCA</i> nie był uwzględniany przy włączaniu pacjentów do tego badania – do badania kwalifikowano pacjentki niezależnie od obecności/braku mutacji <i>BRCA</i>.</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>analizy.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie STUDY-19, wzięte pod uwagę również w opracowaniu Lau i wsp. 2022 [106], które było jedynym badaniem randomizowanym dotyczącym stosowania olaparybu we wnioskowanej populacji.</p>	<p><u>Wyniki dotyczące badania STUDY-19 dla olaparybu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS w populacji ogólnej: HR=0,35 [95% CI: 0,25; 0,49], p<0,001 – istotnie statystycznie dłuższy w przypadku stosowania olaparybu względem placebo (mediana PFS: 8,4 vs 4,8 miesiąca). - OS w populacji ogólnej: HR=0,94 [0,63; 1,39] p=0,75 – brak istotnych różnic w wyniku stosowania olaparybu względem placebo (mediana OS: 29,7 vs 29,9 miesiąca). <p><u>Wyniki dotyczące badania NOVA dla niraparybu:</u> Mediana PFS (miesiące):</p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS w subpopulacji z germinalnymi mutacjami <i>BRCA</i>: 21,0 vs. 5,5 miesiąca; HR= 0,27; 95% CI: 0,17–0,41; p < 0,001; - PFS w subpopulacji z HRD i bez mutacji germinalnych <i>BRCA</i>: 12,9 vs. 3,8; HR=0,38; 95% CI: 0,24–0,59; p < 0,001; - PFS w subpopulacji bez HRD i bez mutacji germinalnych <i>BRCA</i>: 6,9 vs. 3,8; HR= 0,58; 95% CI: 0,36–0,92; p = 0,02; <p>Mediana OS (miesiące):</p> <ul style="list-style-type: none"> - subpopulacja z germinalnymi mutacjami <i>BRCA</i>: 45,9 vs. 43,2 (średnia ograniczona); - subpopulacja bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i>: 38,5 vs. 39,1 (średnia ograniczona). <p>Stosowanie niraparybu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby we wszystkich subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status mutacji <i>BRCA</i> i HRD.</p> <p><u>Ogólne wnioski i mechanizm działania inhibitorów PARP</u></p> <p>Terapia ukierunkowana na geny naprawy DNA stała się w ostatnich latach unikalną strategią walki z nowotworami z niedoborem rekombinacji homologicznej (HRD). Polimeraza poli(ADP-rybozy) (PARP) to rodzina białek, odgrywających ważną rolę w naprawie uszkodzeń DNA, stabilności genomu i apoptozie komórek nowotworowych, zwłaszcza w nowotworach z HRD. Inhibitory PARP są wysoce skutecznymi i mało toksycznymi lekami, które przynoszą wysokie korzyści kliniczne pacjentom z HRD (tj. z mutacją <i>BRCA</i> 1/2) z rakiem jajnika poprzez blokowanie szlaków naprawy DNA i indukowanie apoptozy komórek rakowych. Inhibitory PARP konkurują z NAD⁺ w domenie katalitycznej (CAT) PARP, blokując aktywność katalityczną PARP i tworzenie polimerów PAR. W efekcie dochodzi do upośledzenia zdolności komórki do przezwyciężenia pojedynczych pęknięć nici (SSB) DNA. Proces rekombinacji homologicznej, niezbędny bezbłędny szlak naprawy podwójnych pęknięć nici DNA podczas replikacji komórki, zostaje zablokowany w przypadku obecności mutacji <i>BRCA</i> 1/2.</p>
<p>Heo i wsp. 2018 [106] ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przegląd skuteczności i tolerancji olaparybu w leczeniu podtrzymującym nawrotowego raka jajnika oraz podsumowanie właściwości farmakologicznych,</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, Medline, EMBASE przeszukano w okresie do 2015 do października 2018 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: dla olaparybu oraz populacji; - ręczne przeszukanie Adis Drug Evaluation;</p>	<p>Ostatecznie do przeglądu i włączono 10 artykułów, w tym dotyczący badania STUDY-19.</p> <p><u>Wyniki dotyczące badania STUDY-19 dla olaparybu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS w populacji ogólnej (ocena badacza): HR=0,35 [95% CI: 0,25; 0,49] – istotnie statystycznie dłuższy w przypadku stosowania olaparybu względem placebo (mediana PFS: 8,4 vs 4,8 miesiąca); - PFS w subpopulacji z mutacją <i>BRCA</i> (ocena badacza): HR=0,18 [95% CI: 0,10; 0,31] – istotnie statystycznie dłuższy w przypadku stosowania olaparybu względem placebo (mediana PFS: 11,2 vs 4,3

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	olaparybu w postaci tabletek.	<p>- strony rejestrów/baz badań klinicznych; - poszukiwano publikacji w języku angielskim.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - dotyczące zastosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym raka jajnika.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - badanie niespełniające kryteriów włączenia; - badania przedkliniczne, przeglądy, opisy przypadków, badania nierandomizowane, duplikaty, badania na małej liczbie pacjentów.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Olaparyb.</p> <p><u>Metodyka analizy:</u> Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie STUDY-19, wzięte pod uwagę również w opracowaniu Heo i wsp. 2018 [106], które było jedynym badaniem randomizowanym dotyczącym stosowania olaparybu we wnioskowanej populacji a także badanie OPINION, będące w toku, w momencie publikacji opracowania.</p>	<p>miesiąca);</p> <p>- PFS w subpopulacji bez mutacji <i>BRCA</i> (ocena badacza): HR=0,54 [95% CI: 0,34; 0,85] – istotnie statystycznie dłuższy w przypadku stosowania olaparybu względem placebo (mediana PFS: 7,4 vs 5,5 miesiąca).</p> <p>- OS w populacji ogólnej: HR=0,73 [0,55; 1,39] p=0,75 – mediana nieistotnie w przypadku stosowania olaparybu względem placebo (mediana OS: 29,8 vs 27,8 miesiąca);</p> <p>- OS w subpopulacji z mutacją <i>BRCA</i> (ocena badacza): HR=0,62 [95% CI: 0,42; 0,92] – istotnie statystycznie dłuższy w przypadku stosowania olaparybu względem placebo (mediana OS: 34,9 vs 30,2 miesiąca);</p> <p>- OS w subpopulacji bez mutacji <i>BRCA</i> (ocena badacza): HR=0,84 [95% CI: 0,57; 1,25] – brak różnic pomiędzy stosowaniem olaparybu względem placebo (mediana OS: 24,5 vs 26,6 miesiąca);</p> <p>- czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST) w populacji ogólnej (ocena badacza): HR=0,39 [95% CI: 0,30; 0,52] – istotnie statystycznie dłuższy w przypadku stosowania olaparybu względem placebo (mediana TFST: 13,3 vs 6,7 miesiąca);</p> <p>- czas do pierwszej kolejnej terapii w subpopulacji z mutacją <i>BRCA</i> (ocena badacza): HR=0,33 [95% CI: 0,22; 0,49] – istotnie statystycznie dłuższy w przypadku stosowania olaparybu względem placebo (mediana TFST: 15,6 vs 6,2 miesiąca);</p> <p>- czas do pierwszej kolejnej terapii w subpopulacji bez mutacji <i>BRCA</i> (ocena badacza): HR=0,45 [95% CI: 0,30; 0,66] – istotnie statystycznie dłuższy w przypadku stosowania olaparybu względem placebo (mediana TFST: 12,9 vs 6,9 miesiąca).</p> <p>- czas do drugiej kolejnej terapii (TSST) w populacji ogólnej (ocena badacza): HR=0,53 [95% CI: 0,40; 0,69] – istotnie statystycznie dłuższy w przypadku stosowania olaparybu względem placebo (mediana TSST: 19,1 vs 14,8 miesiąca);</p> <p>- czas do drugiej kolejnej terapii w subpopulacji z mutacją <i>BRCA</i> (ocena badacza): HR=0,43 [95% CI: 0,29; 0,64] – istotnie statystycznie dłuższy w przypadku stosowania olaparybu względem placebo (mediana TSST: 21,4 vs 15,3 miesiąca);</p> <p>- czas do drugiej kolejnej terapii w subpopulacji bez mutacji <i>BRCA</i> (ocena badacza): HR=0,63 [95% CI: 0,43; 0,94] – istotnie statystycznie dłuższy w przypadku stosowania olaparybu względem placebo (mediana TSST: 17,0 vs 14,7 miesiąca).</p> <p>Terapia podtrzymująca olaparybem przez 6 miesięcy nie wpłynęła niekorzystnie na jakość życia związaną ze zdrowiem (HR-QOL) w porównaniu z placebo. Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza FACT-O, Ovarian Symptom Index (FOSI) FACT/National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i TOI, z podobnymi wynikami zgłaszanymi w grupach olaparybu i placebo. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w ocenie HR-QOL między grupami otrzymującymi olaparyb i placebo w całej populacji, subpopulacji z mutacją <i>BRCA</i> i subpopulacji z <i>BRCA</i> typu dzikiego.</p> <p>W porównaniu z wcześniejszą postacią farmaceutyczną tj. kapsułkami, olaparyb w postaci tabletek ma lepszą biodostępność, zmniejszając w ten sposób obciążenie pigułkami i oferując wygodniejszy schemat</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>dawkowania (mniejsza liczba stosowanych w ciągu doby pigułek). W badaniu fazy III SOLO2 leczenie podtrzymujące tabletkami olaparybu znacząco wydłużyło medianę PFS (pierwszorzędowy punkt końcowy) w porównaniu z placebo u pacjentek z platynowrażliwym, nawracającym rakiem jajnika z mutacjami germinalnymi <i>BRCA</i>. Wyniki wcześniejszego badania STUDY-19 oceniające postać kapsułek potwierdziły te ustalenia, ze znaczącą korzyścią w zakresie PFS obserwowaną w przypadku olaparybu w porównaniu z placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z wrażliwym na związki platyny, nawracającym rakiem jajnika, z lub bez mutacji <i>BRCA</i>. Olaparyb w postaci tabletek ma możliwość do opanowania profilu tolerancji, a większość zdarzeń niepożądanych cechuje się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. Biorąc pod uwagę skuteczność tego leku i możliwość do opanowania profilu tolerancji, tabletki olaparybu stanowią użyteczną opcję leczenia podtrzymującego w przypadku nawracającego platynowrażliwego raka jajnika, niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA</i>, przy czym tabletki zapewniają wygodniejszą formę dawkowania.</p> <p style="text-align: center;"><u>Podsumowując:</u> Olaparyb jest pierwszym zarejestrowanym doustnym inhibitorem PARP. Preparat w postaci tabletek ma wyższą biodostępność niż preparat w postaci kapsułek, zmniejszając w ten sposób obciążenie pigułkami Olaparyb stosowany w terapii podtrzymującej wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby u chorych na nawracającego raka jajnika wrażliwego na platynę, niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA</i> i ma możliwość do opanowania profilu tolerancji.</p>
<p>Mittica i wsp. 2018 [108] ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przedstawienie mechanizmu działania, farmakokinetyki, aktywności klinicznej, wskazań i aktualnych strategii rozwoju olaparybu, niraparybu, rukaparybu, talazoparybu i weliparybu - 5 najważniejszych inhibitorów PARP.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed. Wykorzystano słowa kluczowe: dla olaparybu oraz populacji, a także słowa kluczowe z MeSH - strony rejestrów/baz badań klinicznych clinicaltrial.gov, google.com/patents, uspto.gov.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania dotyczące zastosowania inhibitorów PARP (olaparybu, niraparybu, rukaparybu, talazoparybu) w leczeniu raka, w tym w leczeniu podtrzymującym raka jajnika.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Inhibitory PARP: olaparyb,</p>	<p>Nie podano dokładnej liczby badań włączonych do przeglądu, ale opisano badanie STUDY-19.</p> <p>Olaparyb w postaci kapsułek jest zarejestrowany od 2014 r., każda kapsułka zawierała 50 mg olaparybu. Od sierpnia 2017 r., po opublikowaniu wyników badania SOLO-2, dostępny jest również preparat w postaci tabletek, zawierających odpowiednio 100 mg i 150 mg olaparybu.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wyniki dotyczące badania STUDY-19 dla olaparybu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS w populacji ogólnej: HR=0,35 [95% CI: 0,25; 0,49], p<0,0001 – istotnie statystycznie dłuższy w przypadku stosowania olaparybu względem placebo (mediana PFS: 8,4 vs 4,8 miesiąca); - PFS w subpopulacji z mutacją <i>BRCA</i>: HR=0,18 [95% CI: 0,10; 0,31], p<0,0001 – istotnie statystycznie dłuższy w przypadku stosowania olaparybu względem placebo (mediana PFS: 11,2 vs 4,3 miesiąca); - PFS w subpopulacji bez mutacji <i>BRCA</i>: HR=0,54 [95% CI: 0,34; 0,85], p=0,0075 – istotnie statystycznie dłuższy w przypadku stosowania olaparybu względem placebo (mediana PFS: 7,4 vs 5,5 miesiąca). <p>Ani w drugiej, ani w trzeciej analizie pośredniej nie zaobserwowano istotnej różnicy w OS, co prawdopodobnie wynikało z wysokiego odsetka crossover (23%) (stosowania inhibitora PARP po progresji, przez osoby z grupy leczonej placebo). W tym badaniu II fazy olaparyb wykazywał dobry profil tolerancji z częstością przerywania leczenia wynoszącą 36% w porównaniu z 16% w grupie placebo; zgłaszanymi zdarzeniami/działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub wyższego były zmęczenie, nudności i niedokrwistość. U pacjentów leczonych przez dwa lata lub dłużej 75% zgłaszało nudności o niskim stopniu nasilenia, 56%</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>niraparyb, rukaparyb, weliparyb talazoparyb.</p> <p><u>Metodyka analizy:</u> Nie przeprowadzono meta-analیزی.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie STUDY-19, wzięte pod uwagę również w opracowaniu Mittica i wsp. 2018 [108], które było jedynym badaniem randomizowanym dotyczącym stosowania olaparybu we wnioskowanej populacji</p>	<p>odczuwało zmęczenie, 38% wymioty, a 25% niedokrwistość.</p> <p><u>Olaparyb w tabletkach vs w kapsułkach</u></p> <p>Ze względu na różną farmakokinetykę i biodostępność nie jest możliwa zmiana jednej postaci na drugą w przeliczeniu miligram na miligram. Zatwierdzona dawka produktu Lynparza do przyjmowania doustnego wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, z posiłkiem lub bez, co daje całkowitą dawkę dobową 600 mg. Jeśli postać tabletek nie jest jeszcze dostępna, zalecana dawka w postaci kapsułek wynosi 400 mg (osiem kapsułek 50 mg) dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p><u>Badanie NOVA dla niraparybu</u></p> <p>Badanie NOVA przeprowadzono w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA</i>. Wykazano, że przeżycie wolne od progresji choroby w grupie niraparybu było znacznie dłuższe niż w grupie placebo we wszystkich trzech subpopulacjach, wyodrębnionych ze względu na status mutacji <i>BRC</i>/.HDR ($p < 0,001$). W kohorcie z germinalnymi mutacjami <i>BRCA</i> mediana PFS wyniosła 21,0 miesiąca w grupie niraparybu i 5,5 miesiąca w grupie placebo ($HR=0,27$). Co więcej, leczenie niraparybem skutkowało znamienne dłuższym PFS zarówno w podgrupie HRD-dodatniej ale bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i> (mediana 12,9 miesiąca vs. 3,8 miesiąca), jak i w całej kohorcie bez germinalnych mutacji <i>BRCA</i> (mediana 9,3 miesiąca vs. 3,9 miesiąca). Zdarzenia/działania niepożądane w badaniu NOVA doprowadziły do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia u 69% pacjentów, najczęściej z powodu trombocytopenii (41%) i niedokrwistości (20%). Analizy wyników zgłaszanych przez pacjentów wykazały podobne wyniki dla osób otrzymujących niraparyb i otrzymujących placebo. Stały wskaźnik przerwania leczenia z powodu zdarzeń/działań niepożądanych wynosił około 15%.</p> <p>Podsumowując: Inhibitory PARP, w tym olaparyb, są cenną opcją u pacjentek z nawracającym rakiem jajnika o obiecującej aktywności w różnych stadiach tej choroby.</p>
<p>Wang i wsp. 2020 [109] ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przegląd toksyczności, wskazań, mechanizmu działania oraz mechanizmów oporności w przypadkach inhibitorów PARP stosowanych w leczeniu raka jajnika.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed. Wykorzystano słowa kluczowe: dla olaparybu oraz populacji, a także słowa kluczowe z Mesh; - strony rejestrów/baz badań klinicznych clinicaltrials.gov, google.com/patents, uspto.gov.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - publikacje dotyczące zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika.</p>	<p>Nie podano dokładnej liczby badań włączonych do przeglądu, ale opisano badanie STUDY-19.</p> <p>Biorąc pod uwagę, że przedmiotem niniejszej analizy jest ocena efektywności olaparybu stosowanego w leczeniu pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub rakiem otrzewnej, poniżej przytoczone kluczowe wyniki tego badania.</p> <p><u>Wyniki dotyczące badania STUDY-19 dla olaparybu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS w populacji ogólnej: $HR=0,35$ [95% CI: 0,25; 0,49], $p < 0,001$ – istotnie statystycznie dłuższy w przypadku stosowania olaparybu względem placebo (mediana PFS: 8,4 vs 4,8 miesiąca); - PFS w subpopulacji z mutacją <i>BRCA</i>: $HR=0,18$ [95% CI: 0,10; 0,31] – istotnie statystycznie dłuższy w

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Inhibitory PARP, w tym olaparyb, niraparyb, talazoparyb.</p> <p><u>Metodyka analizy:</u> Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie STUDY-19, wzięte pod uwagę również w opracowaniu Wang i wsp. 2020 [109], które było jedynym badaniem randomizowanym dotyczącym stosowania olaparybu we wnioskowanej populacji.</p>	<p>przypadku stosowania olaparybu względem placebo (mediana PFS: 11,2 vs 4,3 miesiąca);</p> <p>Nie odnotowano istotnego wpływu terapii olaparybem na przeżycie całkowite.</p> <p>W badaniu STUDY-19 prawie wszyscy pacjenci doświadczyli zdarzeń niepożądanych, głównie 1-2 stopnia nasilenia. Częstość występowania zmęczenia, wymiotów i anemii była wyższa w grupie leczonej olaparybem niż placebo.</p> <p><u>Badanie NOVA dla niraparybu, w populacji pacjentów z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej.</u></p> <p>W przeglądzie przytoczono jedynie wyniki z zakresu skuteczności z badania NOVA w subpopulacji pacjentów z mutacjami <i>BRCA</i>.</p> <p>Wszyscy pacjenci leczeni niraparybem doświadczyli zdarzeń niepożądanych. Do kluczowych zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia nasilenia należały następujące zdarzenie hematologiczne: trombocytopenia (34%), anemia (25%) i neutropenia (20%).</p> <p>Podsumowując: Zastosowanie inhibitorów PARP znacznie poprawiło przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów z rakiem jajnika.</p>

PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, OS – przeżycie całkowite, PARP – polimeraza-(poli-ADP)-rybozy.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



16.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAN KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 98. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie STUDY-19 [1]-[21].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja centralna, ze stratyfikacją ze względu na PFI (okres bez progresji po zastosowaniu chemioterapii opartej na pochodnych platyny w pierwszej linii leczenia), odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na pochodnych platyny oraz pochodzenie etniczne (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: retrospektywna ocena wyników badań obrazowych tomografii komputerowej guza w celu stwierdzenia progresji choroby lub jej braku przez niezależny centralny panel ekspertów.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Zaraportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych w ogólnej populacji pacjentów.
Inne	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	W trakcie badania miały miejsce zmiany protokołu

Tabela 99. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie NOVA [59]-[85].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja blokowa, ze stratyfikacją ze względu na PFI, odpowiedź na pochodne, platyny, status mutacji germinalnych <i>BRCA</i> i wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Zaraportowano wszystkie założone punkty końcowe
Inne	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie wydaje się być wolne od innych błędów.

Tabela 100. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie NORA [86]-[97]

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej, w niezależnym ośrodku, metodą permutowanych bloków ze stratyfikacją ze względu na status mutacji <i>BRCA</i> , platynowrażliwość i odpowiedź na ostatnią chemioterapię (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.
Inne	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie wydaje się być wolne od innych błędów.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRC4*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 101. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie SOLO2 [55].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja komputerowa (program <i>Global Randomisation System</i>) centralna, ze stratyfikacją ze względu na odpowiedź po chemioterapii opartej na związkach platyny oraz okres wolny od terapii opartej na związkach platyny – PFI (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; opisano metodę zamaskowania.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: dodatkowa ocena pierwszorzędowego punktu końcowego przez niezależny centralny panel ekspertów.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.
Inne	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie wydaje się być wolne od innych błędów.

16.10. OCENA BADAŃ NIERANDOMIZOWANYCH ZGODNIE W SKALI NOS

Tabela 102. Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych, kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

W y b ó r	Pytanie	Punkt (*)
		Nakanishi i wsp. 2021 [41]
	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



		Pytanie	Punkt (*)	
			Nakanishi i wsp. 2021 [41]	
	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.		
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej		
	Wybór grupy kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana		
		Wybrana z odmiennej populacji	*	
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej		
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej		
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup		
		Raportowanie przez samego chorego		
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	
		Nie		
	Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ___(podać najbardziej istotny czynnik): rodzaj schorzenia - nadciśnienie tętnicze w określonym stadium nasilenia	* czas do nawrotu choroby
			Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny		
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego		

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie		Punkt (*)	
		Nakanishi i wsp. 2021 [41]	
		Brak opisu	
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*
Nie			
Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*	
	Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”		
	Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych		
	Brak informacji		

*według Wells GA , i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



16.11. OCENA BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIAMI NICE

Tabela 103. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	OPINION [22]-[33]	MOCA [34]-[37]	ORZORA [38]-[40]	Ni i wsp. 2021 [54]
seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów – brak danych)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	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)?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Ocena	7 punktów	7 punktów	7 punktów	5 punktów

Tabela 104. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Takahiro i wsp. 2023 [42]	Wang i wsp. 2022 [56]	Ghosh i wsp. 2022 [57], [58]
seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)	TAK (1 punkt)	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)?	TAK (1 punkt)	NIE (0 punktów)	NIE (0 punktów)
Ocena	3 punkty	5 punktów	4 punkty

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



16.12. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 105. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz I.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Wang i wsp. 2021 [98]	Stemmer i wsp. 2020 [99]	Xu i wsp. 2020 [100]	Luo i wsp. 2022 [101]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	NIE	NIE	TAK
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Wang i wsp. 2021 [98]	Stemmer i wsp. 2020 [99]	Xu i wsp. 2020 [100]	Luo i wsp. 2022 [101]
	- przeszkucie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.					
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	TAK NIE	TAK	NIE	TAK	NIE (brak danych)
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	TAK NIE	NIE (brak danych)	NIE	NIE (brak danych)	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	Częściowo TAK	TAK	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Wang i wsp. 2021 [98]	Stemmer i wsp. 2020 [99]	Xu i wsp. 2020 [100]	Luo i wsp. 2022 [101]
systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	- braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	Uwzględniono jedynie badania nie-RCT				
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	NIE (brak szczegółów zastosowanej metody)	TAK
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB;	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Wang i wsp. 2021 [98]	Stemmer i wsp. 2020 [99]	Xu i wsp. 2020 [100]	Luo i wsp. 2022 [101]
potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	- 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.	Nie przeprowadzono meta-analizy				
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK	NIE	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]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	NIE	NIE	NIE
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewnić dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRC A*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Wang i wsp. 2021 [98]	Stemmer i wsp. 2020 [99]	Xu i wsp. 2020 [100]	Luo i wsp. 2022 [101]
	<p>systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>					

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

Tabela 106. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. II.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Wang i wsp. 2022 [102]	Yang i wsp. 2020 [103]	Gao i wsp. 2021 [104]	Chen i wsp. 2022 [105]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające wszystkie poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); 	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Wang i wsp. 2022 [102]	Yang i wsp. 2020 [103]	Gao i wsp. 2021 [104]	Chen i wsp. 2022 [105]
	- LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.					
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	TAK NIE	TAK	TAK	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	TAK NIE	NIE (brak danych)	NIE (brak danych)	TAK	NIE (tylko przy ocenie jakości badań brało udział dwóch analityków)
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencję; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Wang i wsp. 2022 [102]	Yang i wsp. 2020 [103]	Gao i wsp. 2021 [104]	Chen i wsp. 2022 [105]
	<ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 					
<p>9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Dla badań RCT:</u> Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie: - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny).</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p>	TAK	TAK	TAK	NIE (zastosowano skalę NOS)
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u> Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie: - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>).</p> <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.</p>	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT</p>	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
<p>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p>	<p><u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i></p>	<p>TAK NIE</p>	NIE	NIE	NIE	NIE
<p>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</p>	<p><u>Dla badań RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</p>	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>	TAK	TAK	Trudno jednoznacznie określić, z uwagi na nietypowy rodzaj meta-analizy (ppartej na modelu)	TAK

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Wang i wsp. 2022 [102]	Yang i wsp. 2020 [103]	Gao i wsp. 2021 [104]	Chen i wsp. 2022 [105]
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK	TAK
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE	NIE	NIE	TAK	TAK (ale oceniono w nieodpowiedniej skali)
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	<p><u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	TAK	NIE	TAK
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym	<p><u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.</p>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Wang i wsp. 2022 [102]	Yang i wsp. 2020 [103]	Gao i wsp. 2021 [104]	Chen i wsp. 2022 [105]
finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?						
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p>WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	<p>WYSOKA</p> <p>UMIARKOWANA</p> <p>NISKA</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA</p>	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

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

Tabela 107. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. III.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Lau i wsp. 2022 [106]	Heo i wsp. 2018 [106]	Mittica i wsp. 2018 [108]	Wang i wsp. 2020 [109]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	<p>TAK</p> <p>NIE</p>	NIE	NIE	NIE	NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze; 	<p>TAK</p> <p>Częściowo TAK</p> <p>NIE</p>	NIE	NIE	NIE	NIE

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Lau i wsp. 2022 [106]	Heo i wsp. 2018 [106]	Mittica i wsp. 2018 [108]	Wang i wsp. 2020 [109]
przeanalizowano zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<ul style="list-style-type: none"> - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 					
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE	NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	TAK NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	TAK NIE	TAK	NIE	NIE	NIE

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Lau i wsp. 2022 [106]	Heo i wsp. 2018 [106]	Mittica i wsp. 2018 [108]	Wang i wsp. 2020 [109]
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p>Dla badań RCT:</p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	NIE	NIE	NIE
	<p>Dla badań nie-RCT:</p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	NIE	NIE	NIE

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Lau i wsp. 2022 [106]	Heo i wsp. 2018 [106]	Mittica i wsp. 2018 [108]	Wang i wsp. 2020 [109]
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i> 	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu. 	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu. 	TAK NIE	NIE	NIE	TAK	NIE

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Lau i wsp. 2022 [106]	Heo i wsp. 2018 [106]	Mittica i wsp. 2018 [108]	Wang i wsp. 2020 [109]
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu. 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizi</p>	<p>Nie przeprowadzono meta-analizi</p>	<p>Nie przeprowadzono meta-analizi</p>	<p>Nie przeprowadzono meta-analizi</p>	<p>Nie przeprowadzono meta-analizi</p>
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów. 	<p>TAK NIE</p>	<p>TAK</p>	<p>TAK</p>	<p>TAK</p>	<p>TAK</p>
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p>WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań</p> <p>** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	<p>WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p>KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p>KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p>KRYTYCZNIE NISKA</p>	<p>KRYTYCZNIE NISKA</p>

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

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



16.13. PORÓWNANIE POŚREDNIE OLAPARYBU WZGLĘDEM NIRAPARYBU – ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

W ramach analizy wrażliwości, przeprowadzono porównanie pośrednie olaparybu z niraparybem z uwzględnieniem badania STUDY-19 [1]-[21] oraz badań NOVA [59]-[85] i NORA [86]-[97].

W badaniu STUDY-19 do grupy pacjentów z *BRCA*wt (gen *BRCA* typu dzikiego) zaliczano pacjentki: bez mutacji w genach *BRCA* oraz pacjentki z mutacjami *BRCA* o nieznannej patogenności.

Natomiast w badaniach NOVA i NORA przedstawiono wyniki jedynie w subpopulacji pacjentek bez germinalnych mutacji *BRCA*. Zatem populacja ta obejmuje pacjentki bez mutacji w genach *BRCA* jak i teoretycznie chore z mutacjami somatycznymi *BRCA*. Niemniej jednak mutacje somatyczne występują u niewielkiego odsetka pacjentek z rakiem jajnika.

16.13.1. PORÓWNANIE POŚREDNIE SKUTECZNOŚCI OLAPARYBU WZGLĘDEM NIRAPARYBU – ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS)

We wszystkich badaniach (STUDY-19, NOVA i NORA) przeżycie wolne od progresji choroby definiowano jako czas do wystąpienia potwierdzonej progresji choroby (zgodnie z kryteriami RECIST) lub zgonu. W przypadku badania STUDY-19 główna ocena była przeprowadzona przez badacza, a dodatkowa ocena – przez niezależną komisję poddaną zamaskowaniu (retrospektywna ocena). Z kolei w badaniach NORA i NOVA oceny dokonywała komisja, którą również poddano zamaskowaniu.

W badaniu STUDY-19 dane zbierano do listopada 2012 roku [2] podczas gdy w przypadku badania NOVA [59] do czerwca 2016 roku; mediana okresu obserwacji dla pacjentek bez germinalnych mutacji *BRCA* wynosiła 17,5 miesiąca. W przypadku badania NORA [86] opublikowano dane dla PFS zbierane do lutego 2020, a więc w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 15,8 miesiąca.

Tabela 108. Skuteczność kliniczna olaparybu w pośrednim porównaniu z niraparybem (poprzez placebo) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z bez mutacji *BRCA* – przeżycie wolne of progresji choroby lub zgonu (PFS).

Parametr	Grupa badana olaparyb	Wspólny komparator		Grupa kontrolna niraparyb
		Placebo	Placebo	
PFS, HR [95% CI]	Pacjentki z <i>BRCA</i> wt, listopad 2012 [2]	NOVA - pacjentki bez g <i>BRCA</i> , czerwiec 2016 [59], [60]		
		HR=0,45 [0,34; 0,61]		
	HR=0,54 [0,34; 0,85]	NORA – pacjentki bez g <i>BRCA</i> , luty 2020 [86] – ocena komisji		

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Grupa badana olaparyb	Wspólny komparator		Grupa kontrolna niraparyb
		Placebo	Placebo	
				HR=0,40 [0,26; 0,61]
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,66; model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) HR=1,25 [0,74; 2,09], p>0,05			

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnych; g*BRCA* – germinalne mutacje *BRCA*.

Przeprowadzone porównanie pośrednie (z uwzględnieniem badania NOVA i NORA dla niraparybu) wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy olaparybem a niraparybem w zakresie PFS, w populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, bez mutacji *BRCA*.

Przeżycie całkowite

W zakresie przeżycia całkowitego, w badaniu STUDY-19 finalną analizę tego punktu końcowego przeprowadzono w maju 2016 roku, przy dojrzałości danych wynoszącej 79% (w tym punkcie czasowym 14 pacjentów (10%) kontynuowało terapię olaparybem i 1 (1%) w grupie placebo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 78 miesięcy [4].

Wcześniej analizę przeprowadzono w listopadzie 2012 roku, kiedy mediana okresu obserwacji wynosiła 37,3 miesiąca (dojrzałość danych 58%) [2]. W związku z tym w porównaniu pośrednim z niraparybem wykorzystano dane z obu analiz.

W badaniu NOVA przedstawiono finalne wyniki przeżycia całkowitego po medianie 72 miesięcy obserwacji zaprezentowane w abstrakcie konferencyjnym [71] – dane zbierano do października 2020 roku, niemniej jednak sposób przedstawienia tych wyników uniemożliwił wykorzystanie ich do przeprowadzenia porównania pośredniego (podano jedynie różnice w medianie OS pomiędzy grupą badaną a kontrolną).

Z kolei w dokumencie EMA [84], w momencie odcięcia danych dla pierwotnej analizy PFS tj. 30 maja 2016 roku, dane OS były niedojrzałe w kohorcie bez germinalnej mutacji *BRCA*. W tym czasie zmarło łącznie 71 pacjentów w kohorcie, w tym 44 (19%) z 234 pacjentów przydzielonych losowo do niraparybu i 27 (23%) z 116 pacjentów przydzielonych losowo do placebo. Dane zostały ocenzone dla ponad 75% pacjentów w obu ramionach leczenia. Z uwagi na brak nowszych wyników, w porównaniu pośrednim wykorzystano dane z raportu EPAR.

W badaniu NORA przeprowadzono pośrednią analizę danych z zakresu OS, zbieranych do 23 września 2022 r., których dojrzałość wynosiła 44% (117/265). W tym czasie 36% z subpopulacji bez germinalnych mutacji g*BRCA*, zrandomizowanych do stosowania placebo, otrzymało po progresji terapię inhibitorem PARP. Zastosowano metodę odwrotnego prawdopodobieństwa ważenia cenzurowania (IPCW; ang.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



inverse probability of censoring weighting) do porównania OS dla niraparybu w porównaniu z placebo, skorygowanym o zastosowanie kolejnych inhibitorów PARP w ramieniu przyjmującym placebo [96].

Tabela 109. Skuteczność kliniczna olaparybu w pośrednim porównaniu z niraparybem (poprzez placebo) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z bez mutacji *BRCA* – przeżycie całkowite (OS).

Parametr	Grupa badana olaparyb	Wspólny komparator		Grupa kontrolna niraparyb
		Placebo	Placebo	
OS, HR [95% CI]	Pacjentki z <i>BRCA</i> wt, maj 2016 [4]	NOVA – pacjentki bez g <i>BRCA</i> , maj 2016 [84] HR=0,75 [0,45; 1,20]		
	HR=0,84 [0,57; 1,25]	NORA – pacjentki bez g <i>BRCA</i> , wrzesień 2022 [96] HR= 0,855 [0,529; 1,381]		
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,71; model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) HR=1,05 [0,62; 1,76], p>0,05			
OS, HR [95% CI]	Pacjentki z <i>BRCA</i> wt, listopad 2012 [2]	NOVA – pacjentki bez g <i>BRCA</i> , maj 2016 [84] HR=0,75 [0,45; 1,20]		
	HR=0,99 [0,63; 1,55]	NORA – pacjentki bez g <i>BRCA</i> , wrzesień 2022 [96] HR=0,855 [0,529; 1,381]		
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,71; model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) HR=1,23 [0,70; 2,17], p>0,05			

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnych. g*BRCA* – germinalne mutacje *BRCA*.

Przeprowadzone porównanie pośrednie (z uwzględnieniem badania NOVA i NORA dla niraparybu) wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) pomiędzy olaparybem a niraparybem w zakresie OS, w populacji pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, bez mutacji *BRCA*, niezależnie od momentu odcięcia zbierania danych w badaniu STUDY-19.

Pozostałe punkty końcowe z zakresu skuteczności

W przypadku następujących punktów końcowych z zakresu skuteczności:

- czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej;
- czasu do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej;

nie przeprowadzono analizy wrażliwości, z uwzględnieniem badania NORA, ponieważ nie raportowano w nim tych punktu końcowych.

Jakość życia

W przypadku analizy jakości życia i punktów końcowych raportowanych przez pacjentów istniały istotne różnice w sposobie przedstawienia danych pomiędzy badaniem STUDY-19 dla olaparybu a badaniami

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



NOVA i NORA dla niraparybu, w związku z czym przeprowadzenie porównania pośredniego uznano za niemożliwe. W badaniu STUDY-19 wyniki zakresu jakości życia przedstawiono jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali poszczególne kategorie poprawy/pogorszenia w indeksach TOI, FOSI i FACT-O, natomiast w badaniach NOVA i NORA – jako zmianę wyników względem wartości wyjściowych, co uniemożliwiło przeprowadzenie analizy wrażliwości.

16.13.2. PORÓWNANIE POŚREDNIE BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU WZGLĘDEM NIRAPARYBU – ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Profil bezpieczeństwa

W badaniu STUDY-19 wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ogólnej na podstawie najbardziej aktualnych danych z referencji [4] (dane zbierane do maja 2016 roku, finalna analiza przy dojrzałości danych dla OS wynoszącej 79%), które jedynie w nieznacznym stopniu różniły się od pierwotnych danych przedstawionych w czasie pierwszej analizy, przeprowadzonej w referencji [1]. Z uwagi na powyższe, zastosowano konserwatywne podejście, i w porównaniu pośrednim wykorzystano najnowsze dane z badania STUDY-19 (w przypadku badań NORA i NOVA dostępne dane pochodziły z analiz pośrednich, zatem odsetek pacjentów ze zdarzeniami/działaniami niepożądanymi może być niższy niż w finalnych analizach). Bezpieczeństwo i tolerancję oceniano w trakcie badania STUDY-19, rejestrując zdarzenia niepożądane, oceniane zgodnie z CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) wersja 3.0 [4].

W przypadku badania NOVA, wyniki zakresu bezpieczeństwa również przedstawiono w populacji ogólnej, bez względu na obecność mutacji *BRCA*; zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) zostały ocenione zgodnie z National Cancer Institute CTCAE, wersja 4.02.; obserwację pod kątem wystąpienia TEAE prowadzono po rozpoczęciu stosowania badanego leku i w ciągu 30 dni po ostatniej dawce badanego leku [59]. Najnowsze dane z zakresu bezpieczeństwa były zbierane do września 2017 roku, niemniej jednak sposób ich przedstawienia (tj. indywidualnie dla każdego z 12 miesięcy terapii, a nie u ogólnego odsetka pacjentów w całym okresie obserwacji, poza zespołem mielodysplastycznym), uniemożliwił ich uwzględnienie w porównaniu pośrednim. W związku z tym wykorzystano dane z referencji [59], tj. zbierane do czerwca 2016 roku.

W badaniu NORA [86] W przypadku badania NOVA, wyniki zakresu bezpieczeństwa również przedstawiono w populacji ogólnej, bez względu na obecność mutacji *BRCA*; zdarzenia niepożądane zostały skategoryzowane i ocenione przy użyciu wspólnych kryteriów terminologicznych National Cancer Institute for Adverse Events v4.03. Dane z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono po medianie okresu obserwacji, która wynosiła 15,8 miesiąca. Pacjenci w grupach otrzymujących niraparybem i placebo

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



otrzymywali terapię przez odpowiednio średnio 369 (8-801) i 171 (49-737) dni, natomiast mediana dawki dobowej wynosiła odpowiednio 151 (57-301) i 200 (72-300) mg.

W przypadku, gdy referencjach z badań dla niraparybu nie raportowano danego punktu końcowego, porównanie pośrednie przeprowadzono jedynie z badaniem dla niraparybu, w którym taki punkt końcowy raportowano.

Z uwagi na fakt, że w przypadku niektórych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa heterogenność w przypadku meta-analizy wyników badań dla niraparybu była wysoka, konieczne było zastosowanie modelu efektów losowych (random), co dodatkowo świadczy o istotnym wpływie początkowego dawkowania niraparybu na toksyczność terapii i potwierdza zasadność uwzględnienia w analizie podstawowej jedynie porównania z uwzględnieniem badania NORA.

Tabela 110. Profil bezpieczeństwa olaparybu w pośrednim porównaniu z niraparybem (poprzez placebo) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, populacja ogólna, bez względu na status *BRCA* – populacja ogólna.

Parametr	Grupa badana Olaparyb, n/N [4]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Niraparyb, n/N
		Placebo, n/N [4]	Placebo, n/N	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	132/136	119/128	NOVA [59] 171/179	NOVA [59] 367/367
			NORA [86] 84/88	NORA [86] 177/177
			RR=1,04 [0,99; 1,10], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,95, I ² =0, model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=1,00 [0,94; 1,06], p>0,05			
Nudności	96/136	46/128	NOVA [59] 63/179	NOVA [59] 270/367
			NORA [86] 17/88	NORA [86] 94/177
			RR=1,96 [1,52; 2,54], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,28, I ² =15%, model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=0,90 [0,65; 1,23], p>0,05			
Zmęczenie/astenia	86/136	59/128	NOVA [59] 74/179	NOVA [59] 218/367
			NORA [86] 22/88	NORA [86] 45/177
			RR=1,37 [1,09; 1,72], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,16, I ² =49%, model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=1,01 [0,76; 1,35], p>0,05			
Wymioty	48/136	18/128	NOVA [59] 29/179	NOVA [59] 126/367
			NORA [86] 4/88	NORA [86] 57/177
			RR=2,51 [1,55; 4,08], p<0,05	

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Grupa badana Olaparyb, n/N [4]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Niraparyb, n/N
		Placebo, n/N [4]	Placebo, n/N	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,02, I ² =80%, model random, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=0,71 [0,20; 2,51], p>0,05			
Biegunka	37/136	31/128	NOVA [59] 37/179	NOVA [59] 70/367
			NORA [86] 12/88	NORA [86] 24/177
	RR=1,12 [0,74; 1,70], p>0,05		RR=0,94 [0,69; 1,28], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,84, I ² =0%, model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=1,12 [0,71; 2,00], p>0,05			
Ból brzucha	35/136	34/128	NOVA [59] 53/179	NOVA [59] 83/367
			NORA [86] 17/88	NORA [86] 18/177
	RR=0,97 [0,65; 1,45], p>0,05		RR=0,71 [0,55; 0,93]; p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,28, I ² =13%, model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=1,36 [0,84; 2,21], p>0,05			
Zaparcia	30/136	14/128	NOVA [59] 36/179	NOVA [59] 146/367
			NORA [86] 9/88	NORA [86] 53/177
	RR=2,02 [1,12; 3,63]; p<0,05		RR=2,13 [1,60; 2,84], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,29, I ² =9%, model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=0,95 [0,49; 1,82], p>0,05			
Anemia \$	31/136	9/128	NOVA [59] 12/179	NOVA [59] 184/367
			NORA [86] 25/88	NORA [86] 94/177
	RR=3,24 [1,61; 6,54], p<0,05		RR=3,68 [0,95; 14,30]; p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,00, I ² =94%, model random, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=0,88 [0,19; 4,07], p>0,05			
Obniżenie apetytu	29/136	17/128	NOVA [59] 26/179	NOVA [59] 93/367
			NORA [86] 2/88	NORA [86] 31/177
	RR=1,61 [0,93; 2,78], p>0,05		RR=3,13 [0,75; 12,95], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,05, I ² =85%, model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=0,51 [0,11; 2,36], p>0,05			
Ból głowy	29/136	17/128	NOVA [59] 17/179	NOVA [59] 95/367
			NORA [86] 7/88	NORA [86] 32/177
	RR=1,61 [0,93; 2,78], p>0,05		RR=2,59 [1,72; 3,91], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,70, I ² =0%, model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=0,62 [0,31; 1,23], p>0,05			
Ból pleców	25/136	14/128	NOVA [59] 21/179	NOVA [59] 49/367
			NORA [86] 14/88	NORA [86] 14/177
	RR=1,68 [0,91; 3,09], p>0,05		RR=0,78 [0,35; 1,76]; p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,05, I ² =73%, model random, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=2,15 [0,78; 5,90], p>0,05			

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Grupa badana Olaparyb, n/N [4]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Niraparyb, n/N
		Placebo, n/N [4]	Placebo, n/N	
Kaszel	24/136	13/128	NOVA [59] 8/179	NOVA [59] 55/367
			NORA [86] 6/88	NORA [86] 21/177
			RR=1,74 [0,93; 3,26]; p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,26, I ² =23%, model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=0,68 [0,29; 1,57], p>0,05			
Zawroty głowy	21/136	9/128	NOVA [59] 13/179	NOVA [59] 61/367
			NORA [86] 11/88	NORA [86] 24/177
			RR=2,20 [1,05; 4,62]; p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,10, I ² =64%, model random, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=1,37 [0,48; 3,87], p>0,05			
Zapalenie jamy nosowej i gardła	21/136	14/128	NOVA [59] 13/179	NOVA [59] 41/367
			NORA [86] 10/88	NORA [86] 14/177
			RR=1,41 [0,75; 2,66], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,11, I ² =61%, model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=1,24 [0,56; 2,72], p>0,05			
Wzdęcia	21/136	11/128	NOVA [59] 22/179	NOVA [59] 28/367
			NORA [86] 8/88	NORA [86] 24/177
			RR=1,80 [0,90; 3,58], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,06, I ² =71%, model random, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=1,95 [0,65; 5,82], p>0,05			
Infekcja górnych dróg oddechowych	19/136	8/128	NORA [86] 5/88	NORA [86] 37/177
			RR=2,24 [1,01; 4,93], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza podstawowa (model fixed, z uwzględnieniem badania NORA) RR=0,61 [0,18; 2,01], p>0,05			
Neutropenia/obniżenie liczby neutrofilów **	7/136	5/128	NOVA [59] 11/179	NOVA [59] 111/367
			NORA [86] 37/88	NORA [86] 104/177
			RR=1,32 [0,43; 4,05], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,00, I ² =93%, model random, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=0,52 [0,10; 2,74], p>0,05			
Trombocytopenia/obniżenie liczby płytek krwi ^	5/136	3/128	NOVA [59] 10/179	NOVA [59] 225/367
			NORA [86] 22/88	NORA [86] 97/177
			RR=1,57 [0,38; 6,43], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,00, I ² =95%, model random, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=0,33 [0,04; 2,70], p>0,05			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	35/136	5/128	NOVA [59] 26/179	NOVA [59] 244/367
			NORA [86] 12/88	NORA [86] 106/177

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Grupa badana Olaparyb, n/N [4]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Niraparyb, n/N
		Placebo, n/N [4]	Placebo, n/N	
		RR=6,59 [2,66; 16,29], p<0,05	RR=4,52 [3,34; 6,11], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,90, I ² =0%, model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=1,46 [0,56; 3,79], p>0,05			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	8/136	2/128	NOVA [59] 4/179	NOVA [59] 54/367
			NORA [86] 5/88	NORA [86] 7/177
	RR=3,76 [0,81; 17,40], p>0,05		RR=2,17 [0,24; 19,64], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,003, I ² =88%, model random, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=1,73 [0,12; 25,32], p>0,05			
Ciężkie zdarzenia niepożądane	25/136 [2]	11/128 [2]	NOVA [59] 27/179	NOVA [59] 110/367
			NORA [86] 10/88	NORA [86] 31/177
	RR=2,14 [1,10; 4,17], p>0,05		RR=1,87 [1,34; 2,60], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,51, I ² =0%, model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=1,08 [0,50; 2,32], p>0,05			
Działania niepożądane	121/136 [2]	93/128 [2]	NOVA [59] 127/179	NOVA [59] 358/367
			NORA [86] 77/88	NORA [86] 176/177
	RR=1,22 [1,08; 1,38], p<0,05		RR=1,25 [1,04; 1,50], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,002, I ² =89%, model random, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=0,98 [0,79; 1,23], p>0,05			

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnych. \$ w badaniu STUDY-19 anemia obejmowała pacjentów z niedokrwistością, zmniejszonym stężeniem hemoglobiny, zmniejszoną liczbą czerwonych krwinek i zmniejszonym hematokrytem, w badaniu NOVA – anemię i obniżony poziom hemoglobiny. ^w badaniu NOVA i NORA trombocytopenia obejmowała pacjentów z trombocytopenią i obniżoną liczbą płytek krwi, **w badaniu NOVA i NORA neutropenia obejmowała pacjentów z neutropenią, obniżoną liczbą neutrofilów i gorączką neutropeniczną.

Przeprowadzone porównanie pośrednie (z uwzględnieniem badań NOVA i NORA) wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy olaparybem a niraparybem w zakresie:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
- poszczególnych zdarzeń niepożądanych, dowolnego stopnia nasilenia, które były raportowane i podobnie definiowane w badaniach dla olaparybu i niraparybu: tj. nudności, zmęczenia/astenii, wymiotów, biegunki, bólu brzucha, zaparcia, anemii, obniżenia apetytu, bólu głowy, bólu pleców, kaszlu, zawrotów głowy, zapalenia jamy nosowej i gardła, wzdęć, infekcji górnych dróg oddechowych [punkt końcowy raportowany tylko w badaniu NORA], neutropenii, trombocytopenii;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki,
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- działań niepożądanych;

w populacji ogólnej pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA*) z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 111. Profil bezpieczeństwa olaparybu w pośrednim porównaniu z niraparybem (poprzez placebo) w populacji pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, populacja ogólna, bez względu na status *BRCA* – populacja ogólna, zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia.

Parametr	Grupa badana Olaparyb, n/N [4]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Niraparyb, n/N
		Placebo, n/N [4]	Placebo, n/N	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia	59/136	28/128	NOVA [59] 41/179	NOVA [59] 272/367
			NORA [86] 17/88	NORA [86] 90/177
			RR=1,98 [1,36; 2,90], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,05, I ² =70%; model random, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=1,25 [0,41; 1,01], p>0,05			
Nudności ≥ 3 stopnia	3/136	0/128	NOVA [59] 2/179	NOVA [59] 11/367
			NORA [86] 0/88	NORA [86] 0/177
			Peto OR=7,07 [0,73; 68,65], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,43; I ² =0%, model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) Peto OR=3,04 [0,12; 79,89], p>0,05			
Zmęczenie/astenia ≥ 3 stopnia	12/136	4/128	NOVA [59] 1/179	NOVA [59] 30/367
			NORA [86] 0/88	NORA [86] 1/177
			RR=2,82 [0,93; 8,53], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,97; I ² =0%, model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=0,65 [0,18; 2,31], p>0,05			
Wymioty ≥ 3 stopnia	3/136	1/128	NOVA [59] 1/179	NOVA [59] 7/367
			NORA [86] 0/88	NORA [86] 4/177
			RR=2,82 [0,30; 26,80], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,66; I ² =0%, model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=0,84 [0,08; 8,48], p>0,05			
Biegunka ≥ 3 stopnia	3/136	3/128	NOVA [59] 2/179	NOVA [59] 1/367
			NORA [86] 1/88	NORA [86] 0/177
			RR=0,94 [0,19; 4,58], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,55; I ² =0%; model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=6,37 [0,45; 89,35], p>0,05			
Ból brzucha ≥ 3 stopnia	3/136	4/128	NOVA [59] 3/179	NOVA [59] 4/367
			NORA [86] 1/88	NORA [86] 0/177
			RR=0,71 [0,16; 3,09], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,26; I ² =21%, model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=1,19 [0,74; 12,68], p>0,05			
Zaparcia ≥ 3 stopnia	1/136	0/128	NOVA [59] 1/179	NOVA [59] 2/367
			NORA [86]	NORA [86]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Grupa badana Olaparyb, n/N [4]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Niraparyb, n/N
		Placebo, n/N [4]	Placebo, n/N	
			0/88	4/177
		Peto OR=6,97 [0,14; 351,77], p>0,05		Peto OR=2,35 [0,48; 11,42], p>0,05
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,35; I ² =0%, model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) Peto OR=2,97 [0,04; 203,51], p>0,05			
Anemia ≥3 stopnia§	10/136	1/128	NOVA [59] 0/179	NOVA [59] 93/367
			NORA [86] 2/88	NORA [86] 26/177
	RR=9,41 [1,22; 72,49], p<0,05		Peto OR=5,32 [3,52; 8,03], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,32; I ² =0%, model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=0,97 [0,27; 3,46], p>0,05			
Obniżenie apetytu ≥3 stopnia	0/136	0/128	NOVA [59] 1/179	NOVA [59] 1/367
			NORA [86] 0/88	NORA [86] 0/177
	RR=0,94 [0,02; 47,11], p>0,05		RR=0,49 [0,05; 4,71], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,99; model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=1,91 [0,02; 175,42], p>0,05			
Ból głowy ≥3 stopnia	0/136	1/128	NOVA [59] 0/179	NOVA [59] 1/367
			NORA [86] 0/88	NORA [86] 1/177
	Peto OR=0,13 [0,00; 6,42], p>0,05		Peto OR=4,45 [0,23; 84,87], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,99; model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) Peto OR=0,03 [0,00; 3,86], p>0,05			
Kaszel ≥3 stopnia	0/136	0/128	NOVA [59] 0/179	NOVA [59] 0/367
			NORA [86] 0/88	NORA [86] 0/177
Zawroty głowy ≥3 stopnia	0/136	0/128	NOVA [59] 0/179	NOVA [59] 0/367
			NORA [86] 0/88	NORA [86] 1/177
	RR=0,94 [0,02; 47,11], p>0,05		RR=0,96 [0,08; 11,38], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,66; I ² =0%; model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=0,98 [0,01; 100,52], p>0,05			
Zapalenie jamy nosowej i gardła ≥3 stopnia	0/136	0/128	NOVA [59] 0/179	NOVA [59] 0/367
			NORA [86] 0/88	NORA [86] 0/177
Wzdęcia ≥3 stopnia	0/136	0/128	NOVA [59] 1/179	NOVA [59] 0/367
			NORA [86] 0/88	NORA [86] 1/177
	RR=0,94 [0,02; 47,11], p>0,05		RR=0,16 [0,02; 1,58], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,99; I ² =0%; model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=5,71 [0,06; 2,09], p>0,05			
Infekcja górnych dróg oddechowych ≥3 stopnia	0/136	0/128	NORA [86] 0/88	NORA [86] 0/177
Neutropenia/obniżenie liczby płytek krwi ≥3 stopnia **	5/136	1/128	NOVA [59] 3/179	NOVA [59] 72/367

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Parametr	Grupa badana Olaparyb, n/N [4]	Wspólny komparator		Grupa kontrolna Niraparyb, n/N
		Placebo, n/N [4]	Placebo, n/N	
			NORA [86] 7/88	NORA [86] 36/177
		RR=4,71 [0,56; 39,74], p>0,05	RR=5,15 [1,16; 22,75], p<0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,03; model random, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) RR=0,91 [0,07; 12,31], p>0,05			
Trombocytopenia/obniżenie liczby płytek krwi ≥3 stopnia ^	1/136	0/128	NOVA [59] 1/179	NOVA [59] 124/367
			NORA [86] 1/88	NORA [86] 20/177
	Peto OR=26,97 [0,14; 351,77], p>0,05		RR=24,80 [6,16; 100,63], p>0,05	
Wynik porównania pośredniego*	Analiza wrażliwości (Cochrane Q=0,35; I2=0%; model fixed, z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) Peto OR=1,16 [0,02; 59,49], p>0,05			

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnych. \$ w badaniu STUDY-19 anemia obejmowała pacjentów z niedokrwistością, zmniejszonym stężeniem hemoglobiny, zmniejszoną liczbą czerwonych krwinek i zmniejszonym hematokrytem, w badaniu NOVA – anemię i obniżony poziom hemoglobiny. ^w badaniu NOVA i NORA trombocytopenia obejmowała pacjentów z trombocytopenią i obniżoną liczbą płytek krwi, **w badaniu NOVA i NORA neutropenia obejmowała pacjentów z neutropenią, obniżoną liczbą neutrofilów i gorączką neutropeniczną.

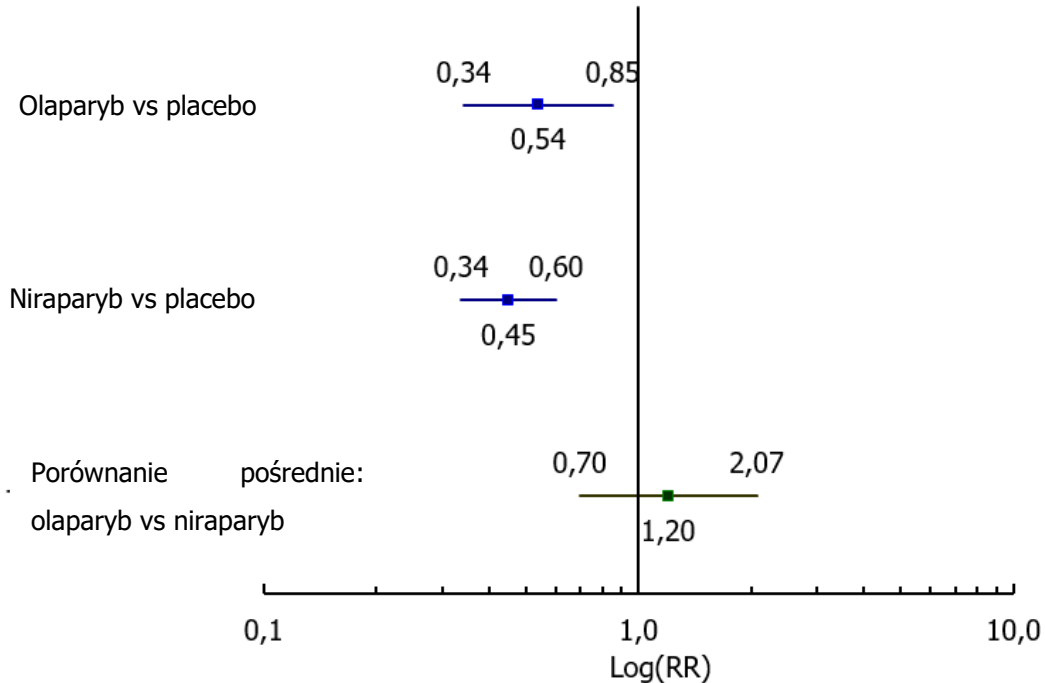
Przeprowadzone porównanie pośrednie (z uwzględnieniem badania NOVA i NORA) wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy olaparybem a niraparybem w zakresie:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych ≥ stopnia nasilenia;
- poszczególnych zdarzeń niepożądanych ≥ stopnia nasilenia, które były raportowane i podobnie definiowane w badaniach dla olaparybu i niraparybu: tj. nudności, zmęczenia/astenii, wymiotów, biegunki, bólu brzucha, zaparcia, anemii, obniżenia apetytu, bólu głowy, zawrotów głowy, wzdęć, neutropenii, trombocytopenii;

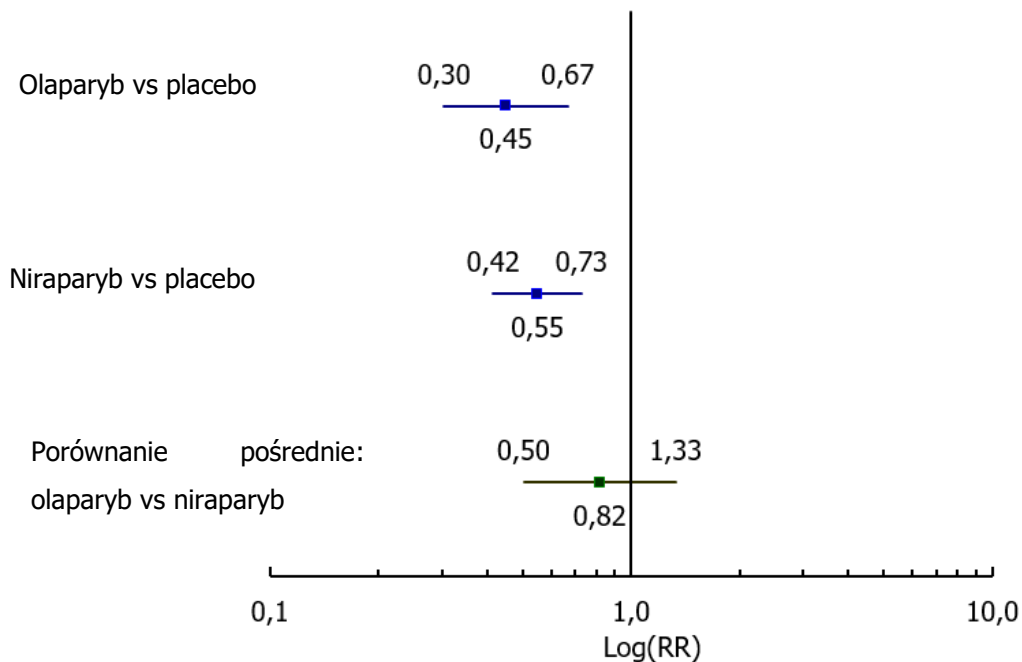
w populacji ogólnej pacjentek (tj. niezależnie od statusu mutacji *BRCA*) z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej.

W przypadku następujących zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia nasilenia: kaszlu, zapalenia jamy nosowej i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia w badaniach dla olaparybu i niraparybu.

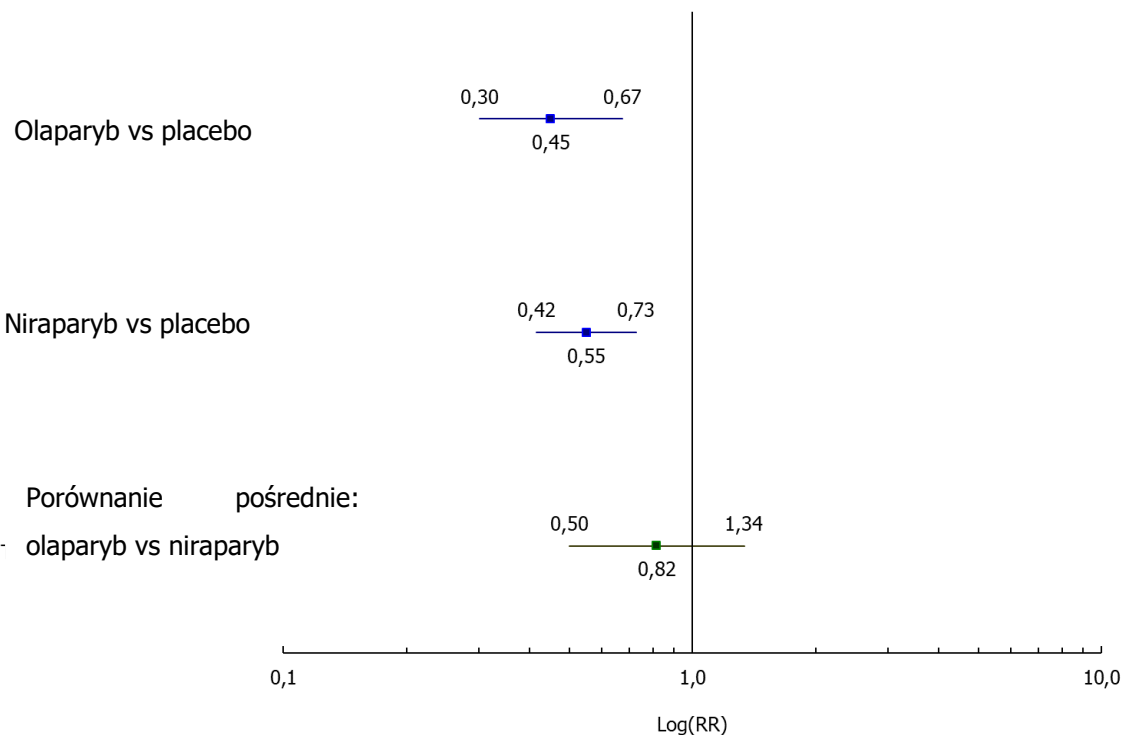
16.14. WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI PORÓWNANIA POŚREDNIEGO OLAPARYBU Z NIRAPARYBEM - ANALIZA PODSTAWOWA



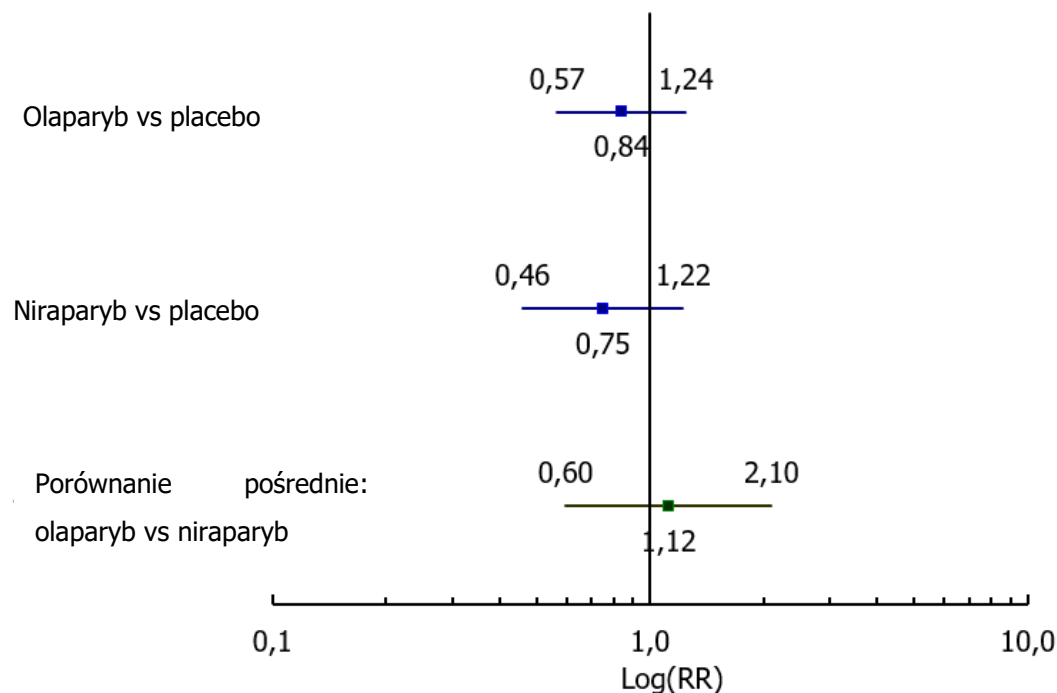
Rysunek 14. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb, w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby [lub zgonu], w populacji bez mutacji *BRCA*, model fixed (tylko badanie NOVA dla niraparybu).



Rysunek 15. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb, w zakresie czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w populacji bez mutacji *BRCA* – model fixed (dane ze STUDY-19 zbierane do listopada 2012 vs badanie NOVA).

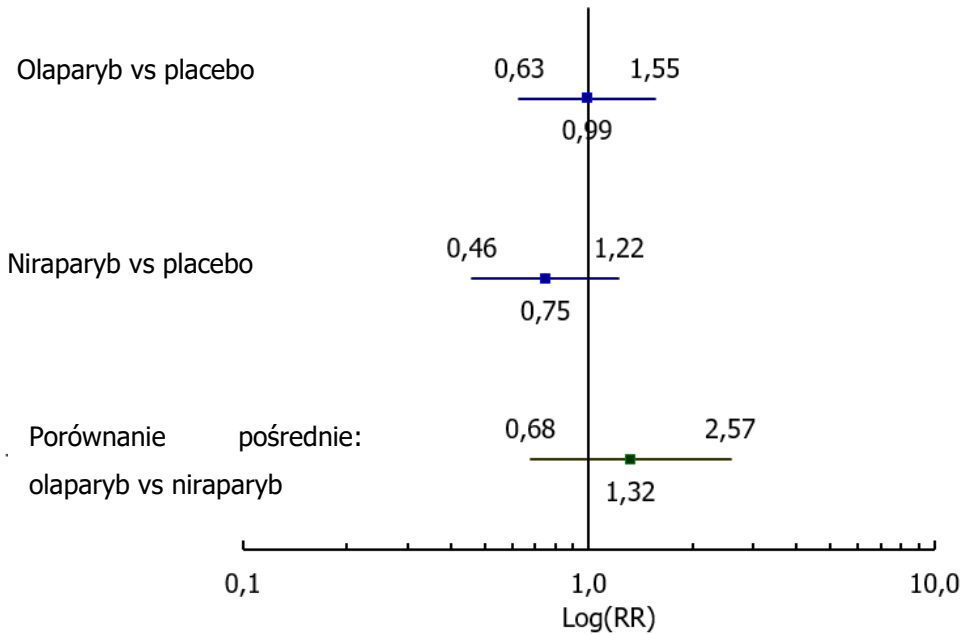


Rysunek 16. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb, w zakresie czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w populacji bez mutacji *BRCA* – model fixed (dane ze STUDY-19 zbierane do maja 2016, badanie NOVA).

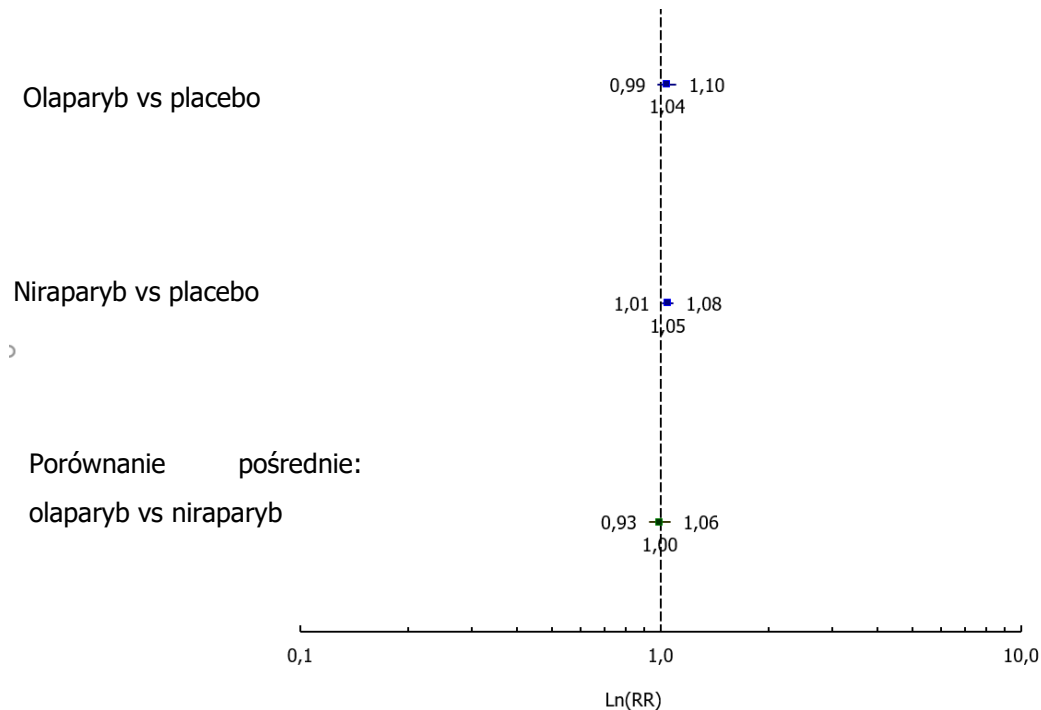


Rysunek 17. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb, przeżycie całkowite w populacji pacjentek bez mutacji *BRCA* – model fixed (dane ze STUDY-19 zbierane do listopada 2012 vs badanie NOVA).

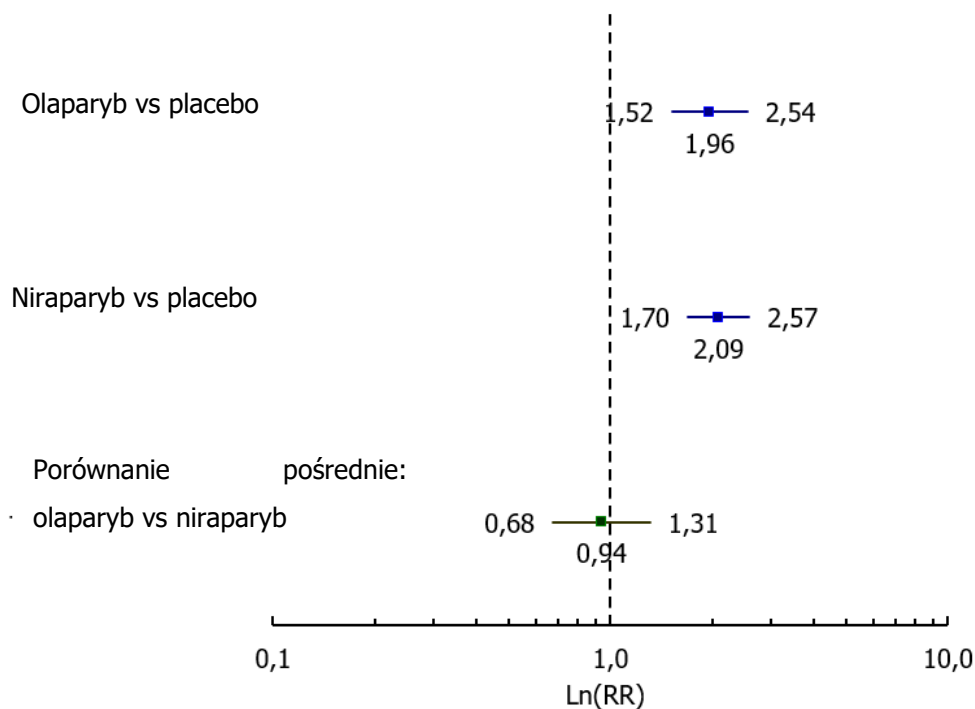
Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRC*A. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



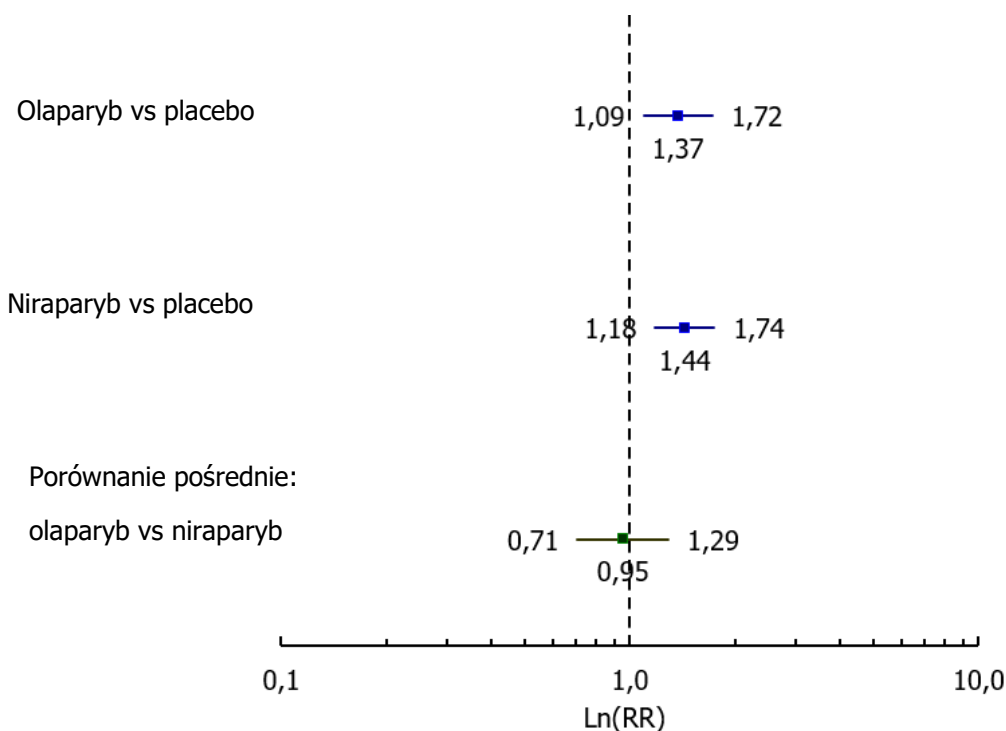
Rysunek 18. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb, przeżycie całkowite w populacji pacjentek bez mutacji *BRC*A – model fixed (dane ze STUDY-19 zbierane do maja 2016 – finalne wyniki vs badanie NOVA).



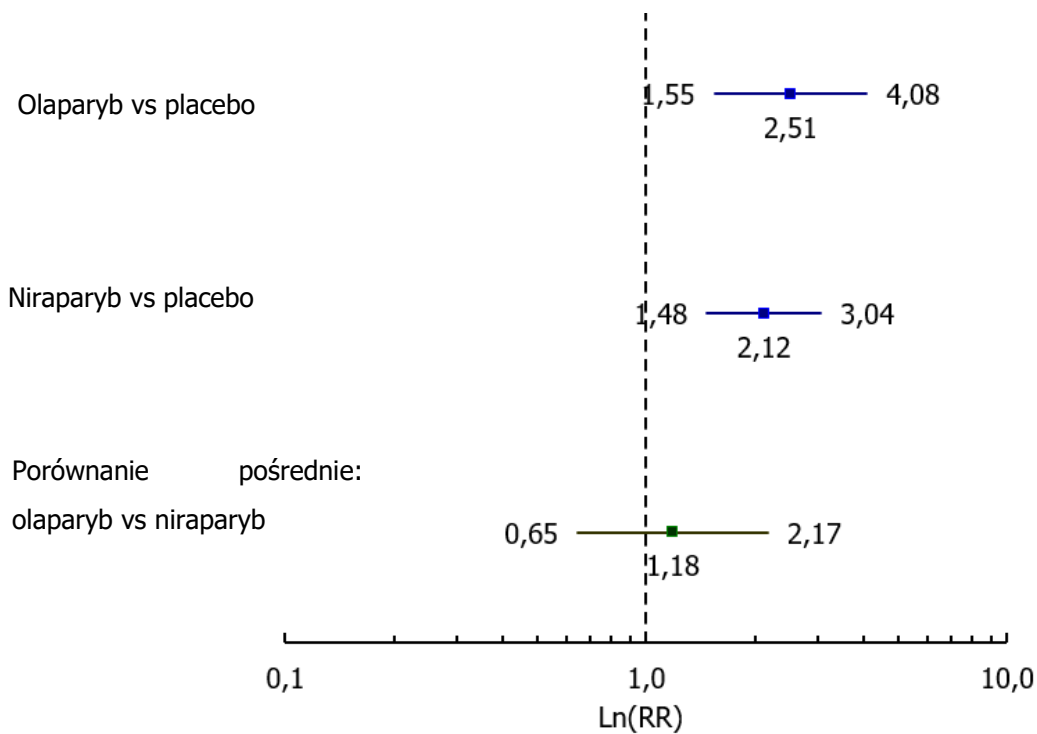
Rysunek 19. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek; jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, model fixed (NOVA).



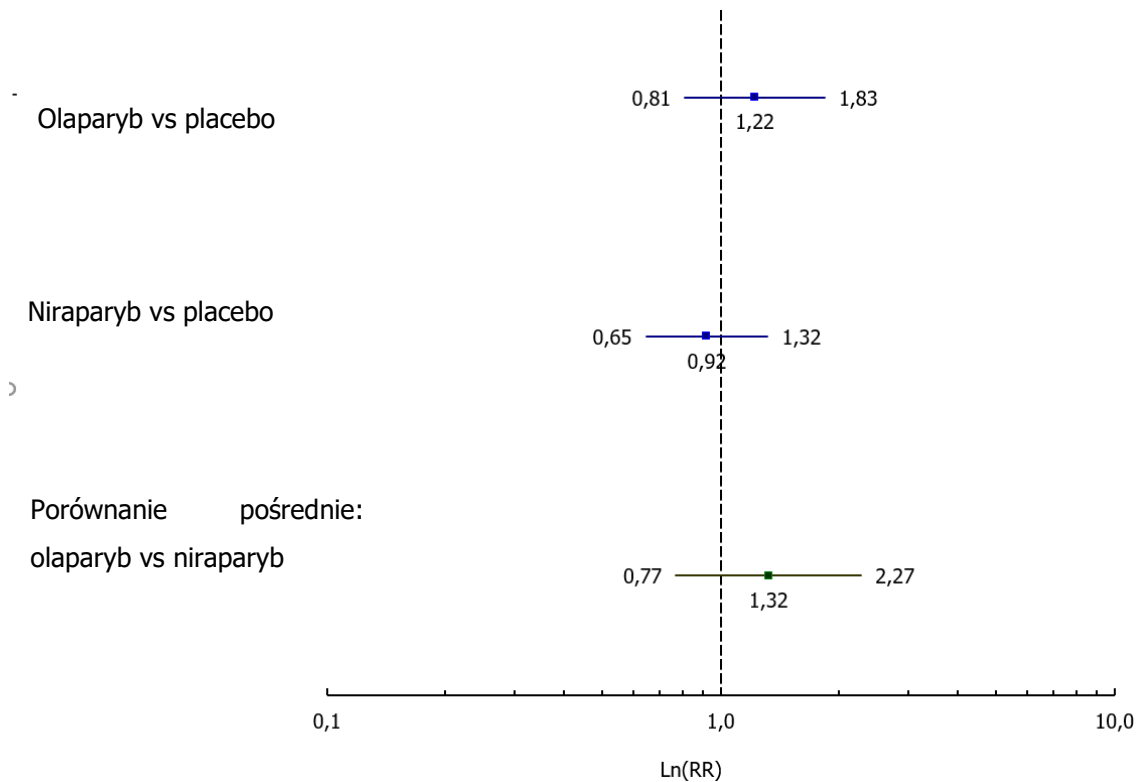
Rysunek 20. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, jakiegokolwiek nudności, model fixed (NOVA).



Rysunek 21. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zmęczenie/astenia, model fixed (NOVA).

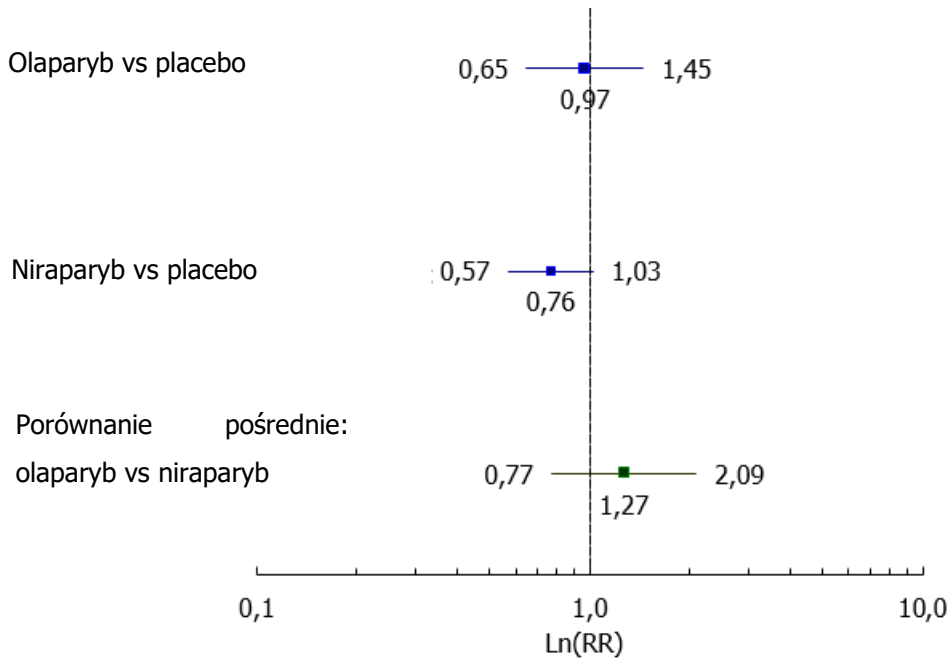


Rysunek 22. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, wymioty, model fixed (NOVA).

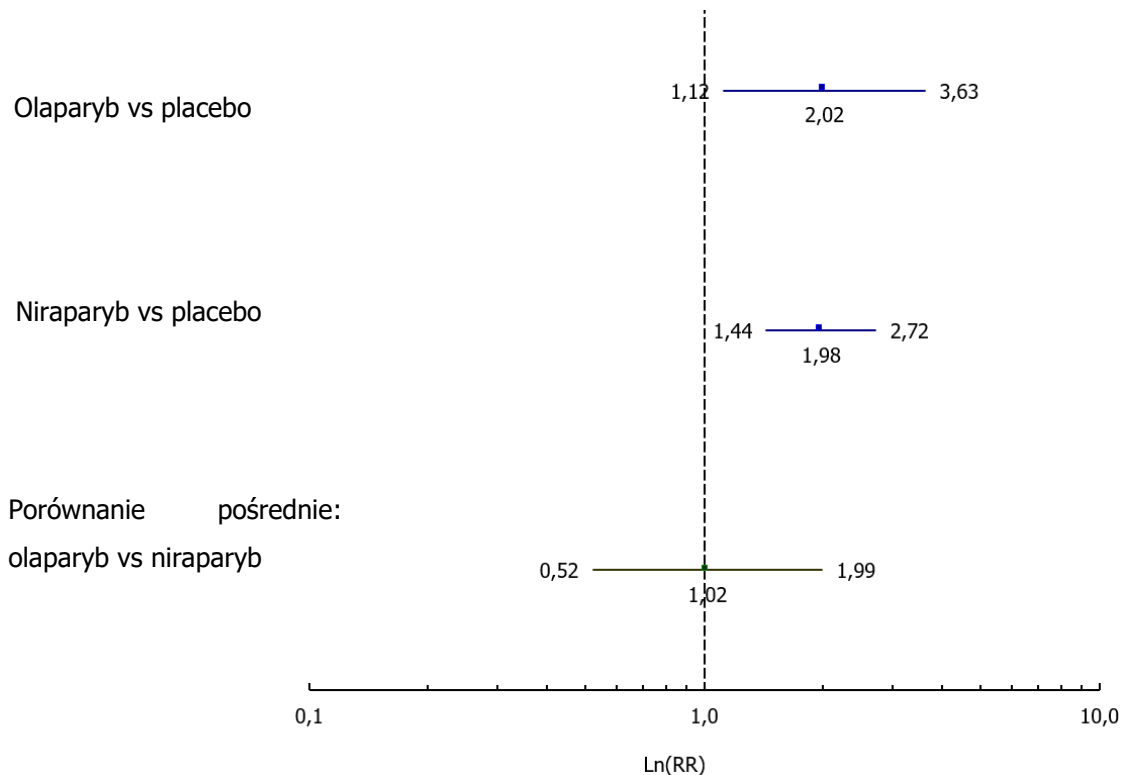


Rysunek 23. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, biegunka, model fixed (NOVA).

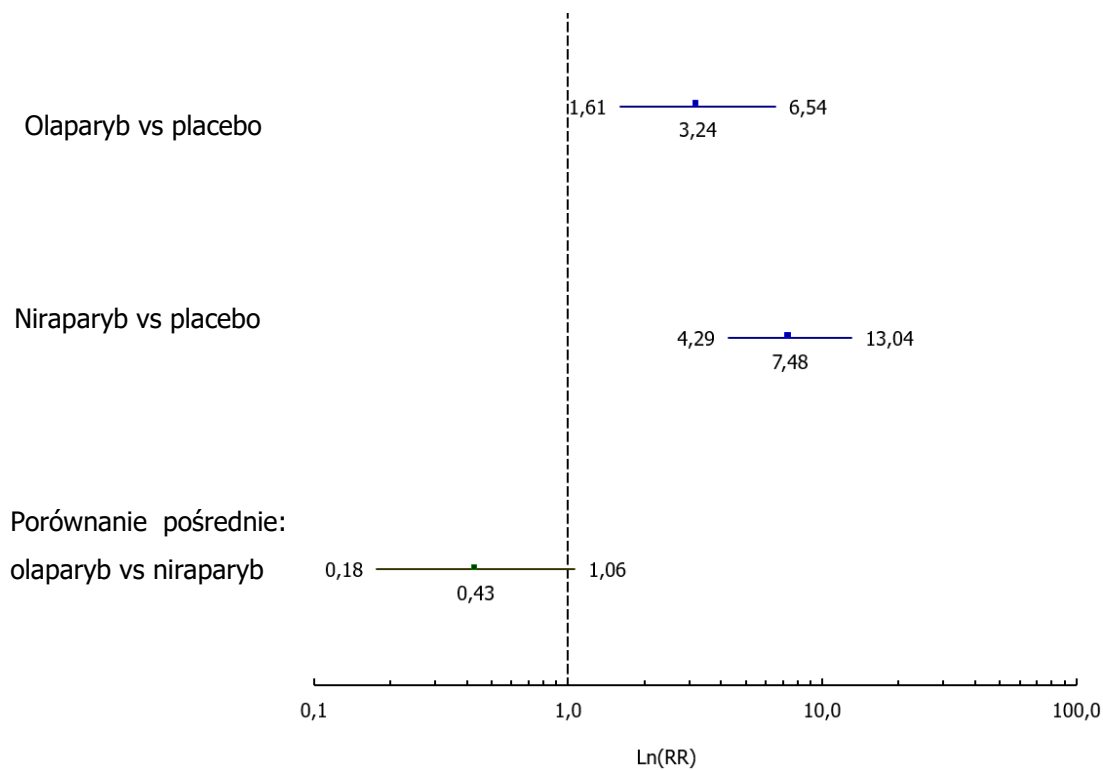
Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRC1A*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



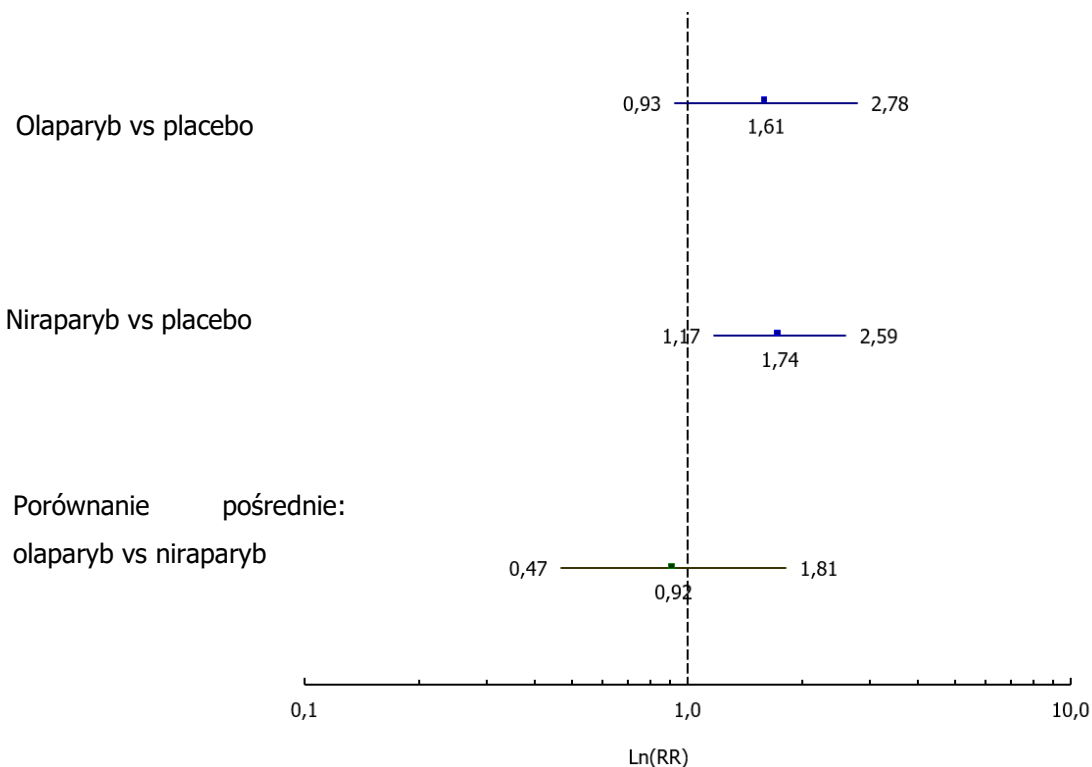
Rysunek 24. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, ból brzucha, model fixed (NOVA).



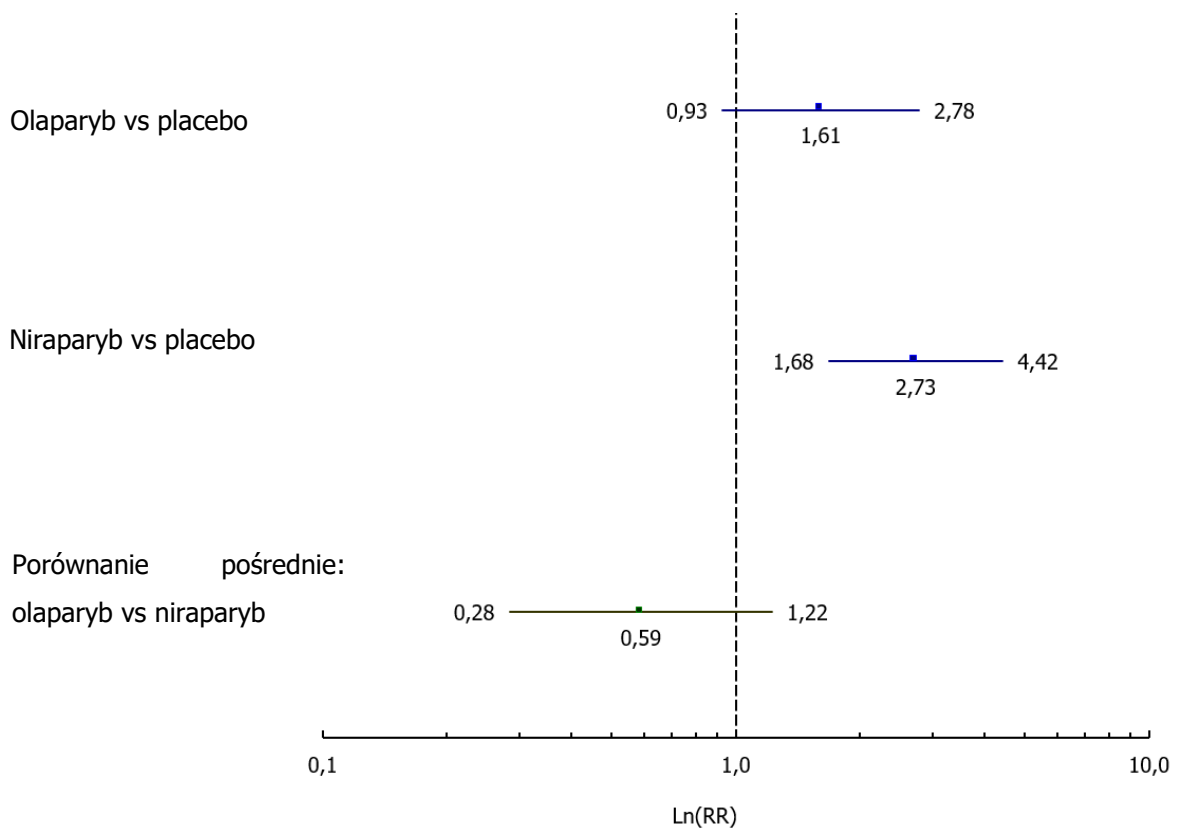
Rysunek 25. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zaparcia, model fixed (NOVA).



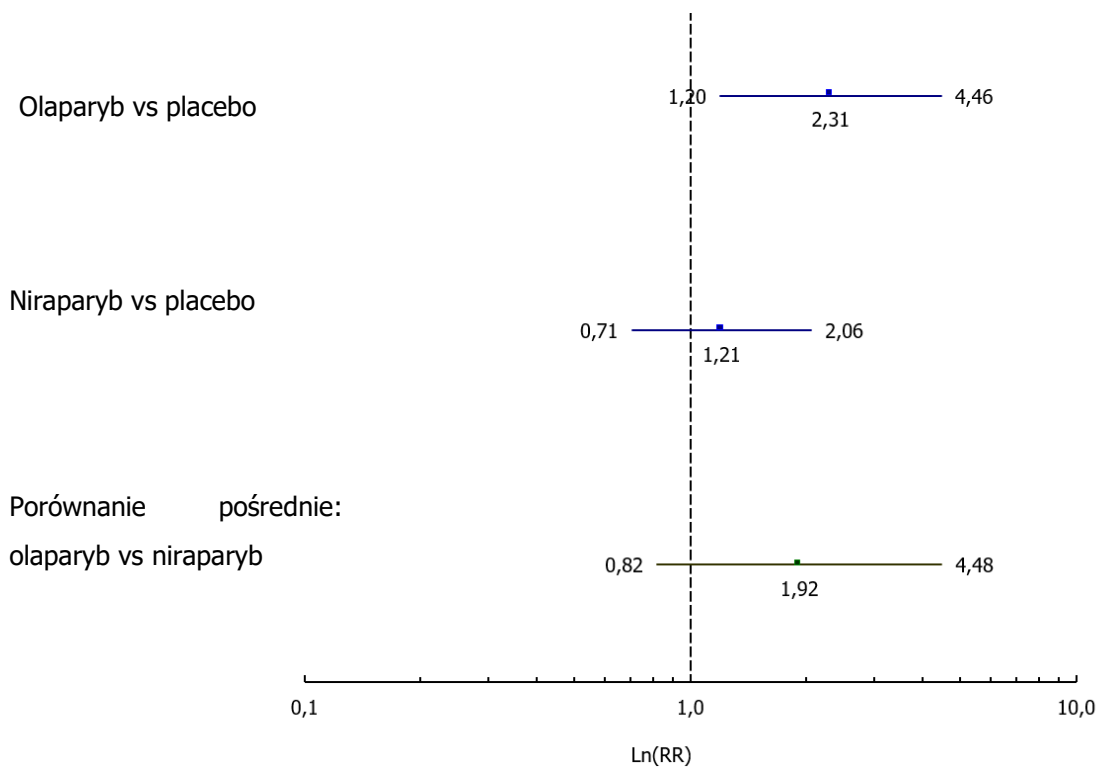
Rysunek 26. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, anemia, model fixed (NOVA).



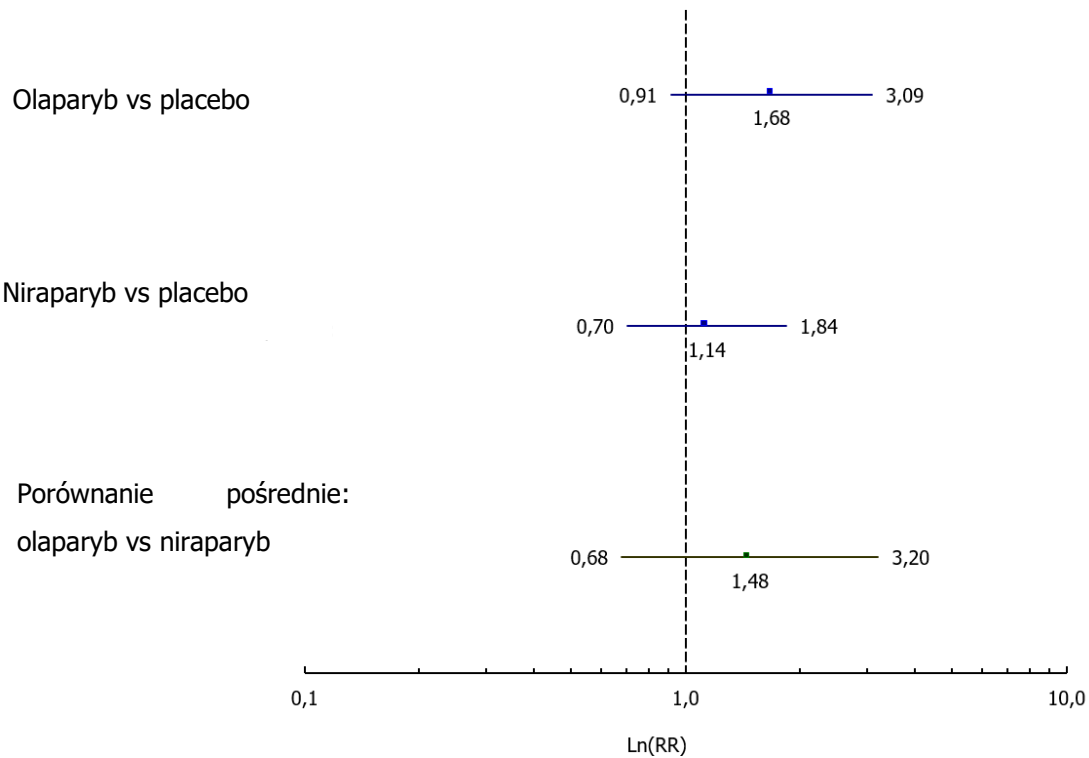
Rysunek 27. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, obniżenie apetytu, model fixed (NORA, NOVA).



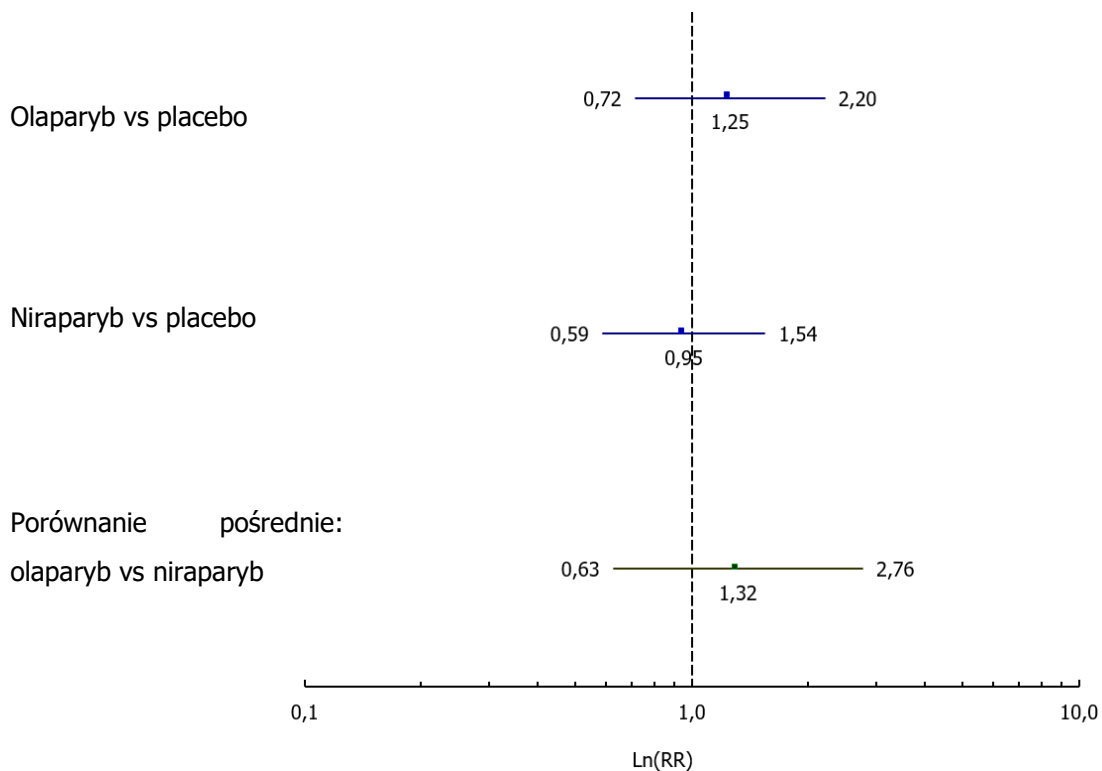
Rysunek 28. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, ból głowy, model fixed (NOVA).



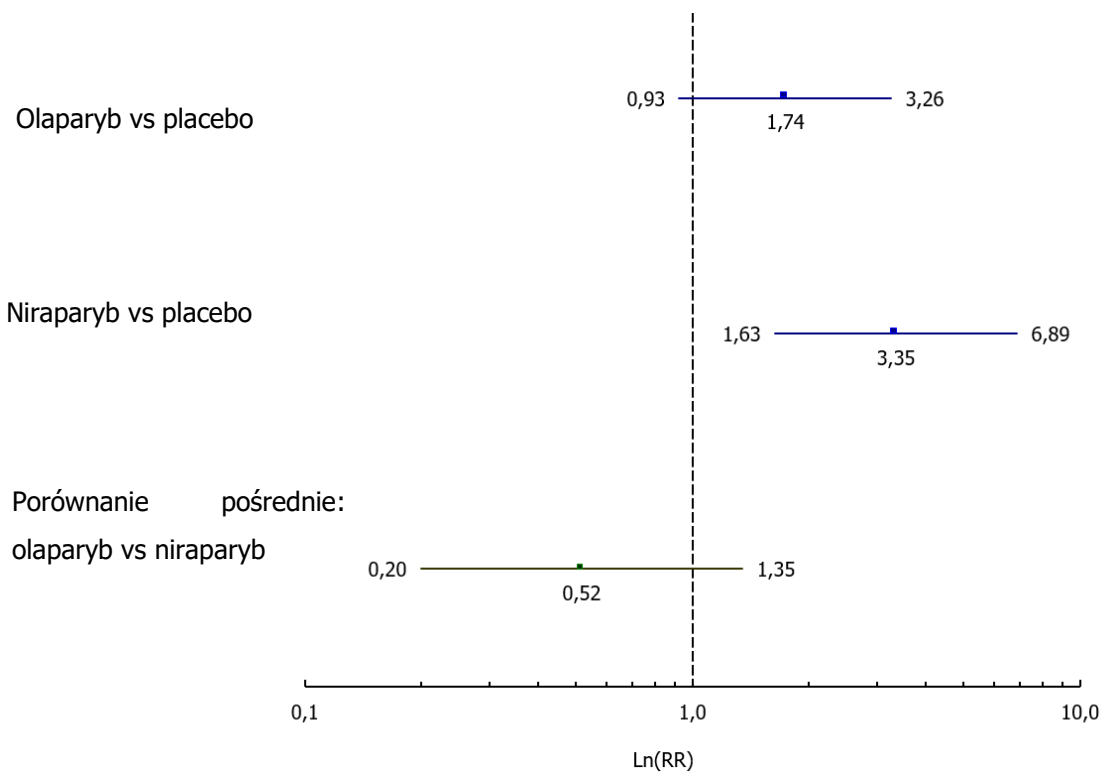
Rysunek 29. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, niestrawność, model fixed (NOVA).



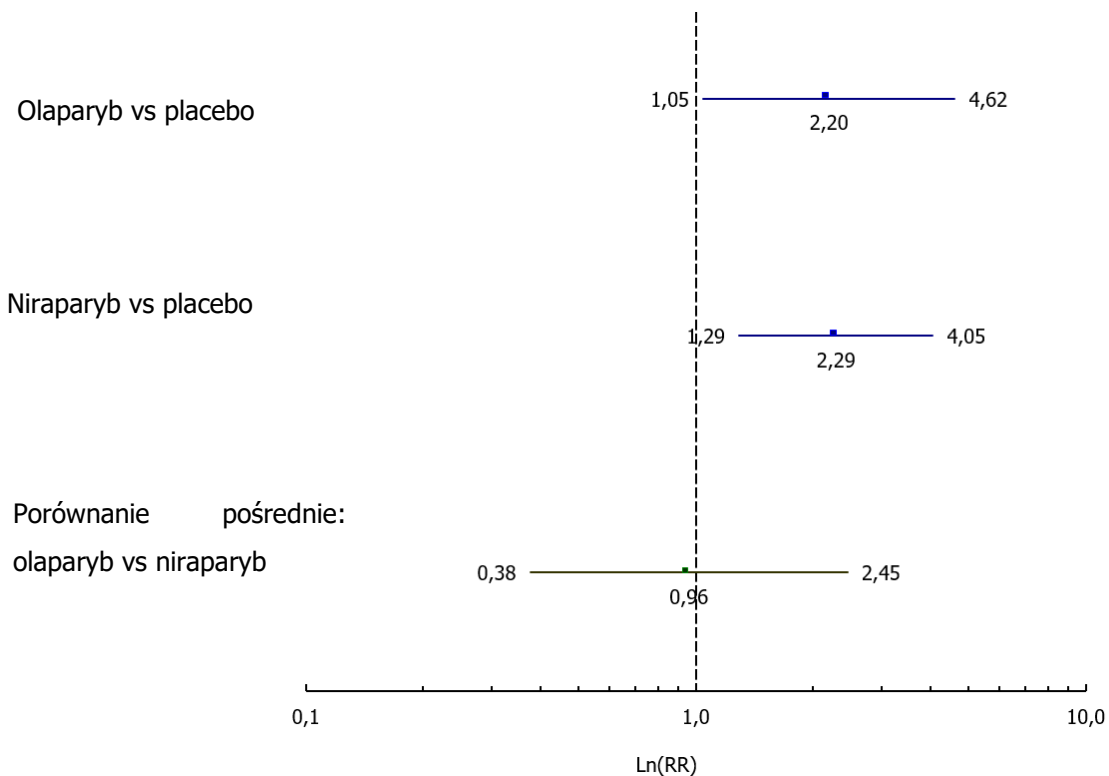
Rysunek 30. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, ból pleców, model fixed (NOVA).



Rysunek 31. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, ból stawów, model fixed (NOVA).

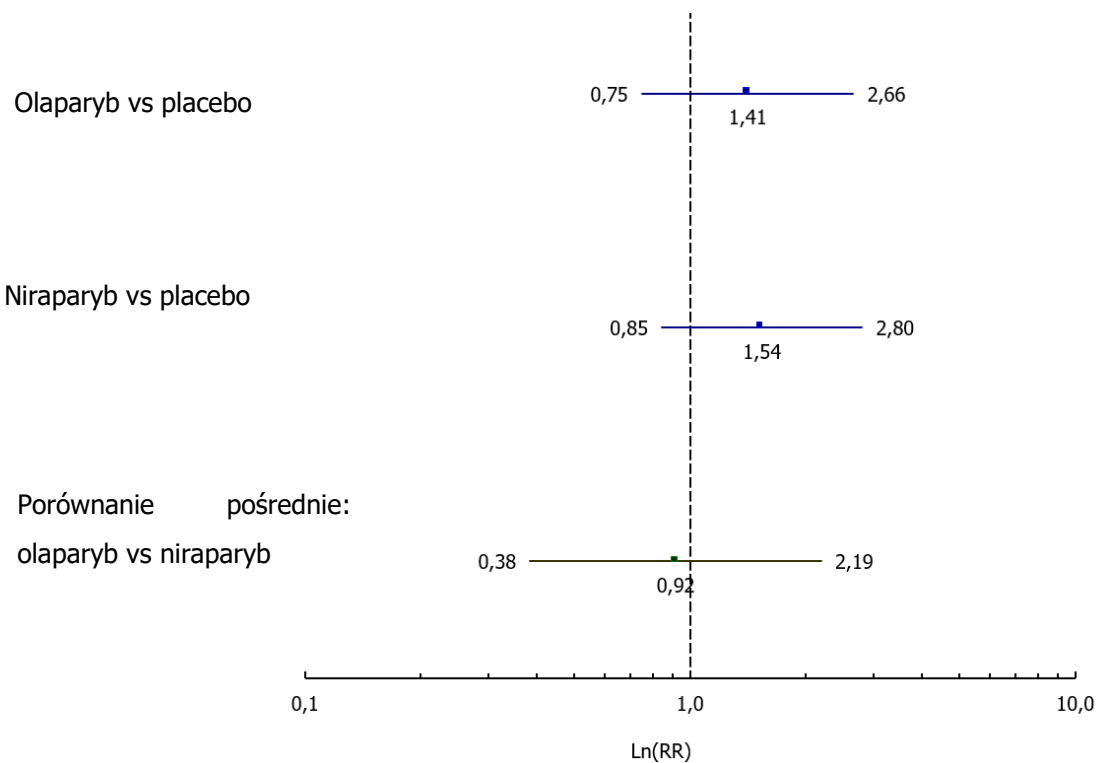


Rysunek 32. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, kaszel, model fixed (NOVA).

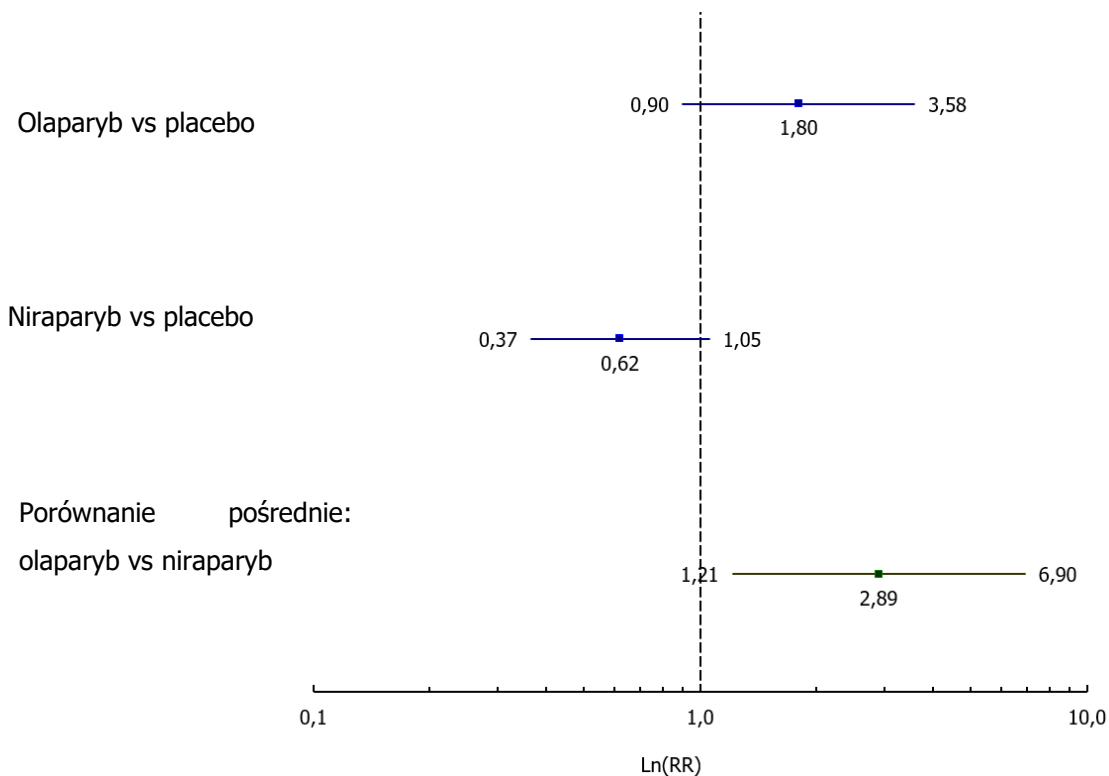


Rysunek 33. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zawroty głowy, model fixed (NOVA).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

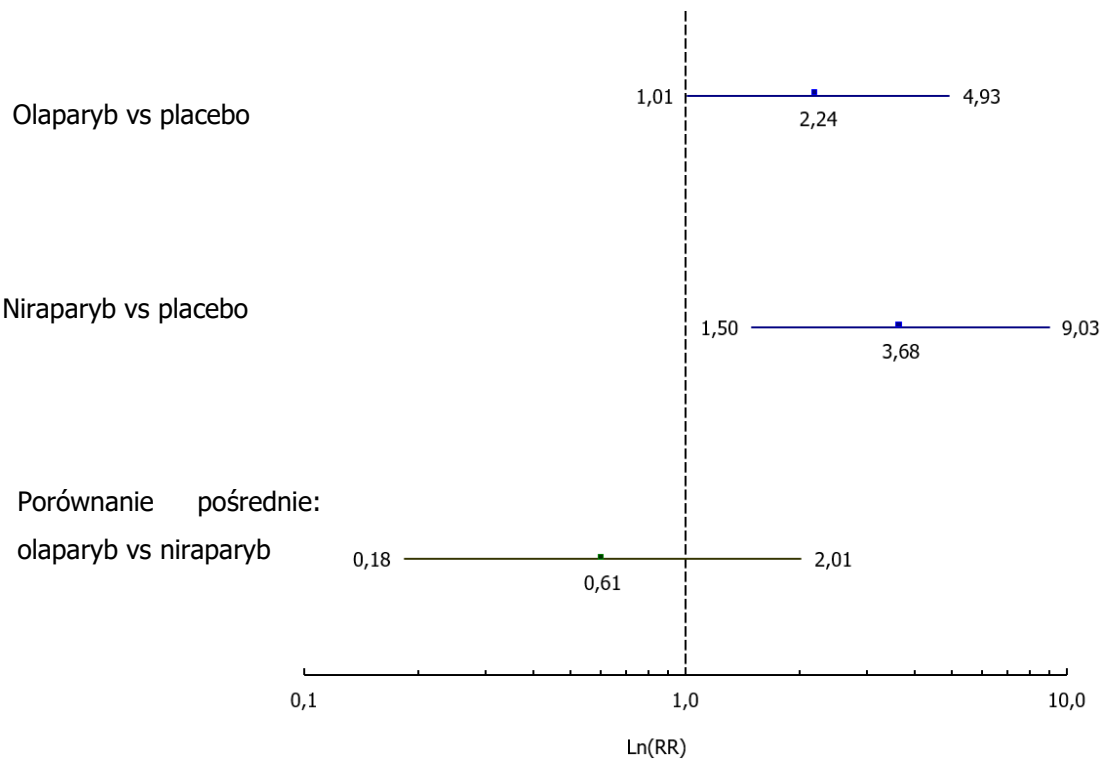


Rysunek 34. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zapalenie jamy nosowej i gardła, model fixed (NOVA).

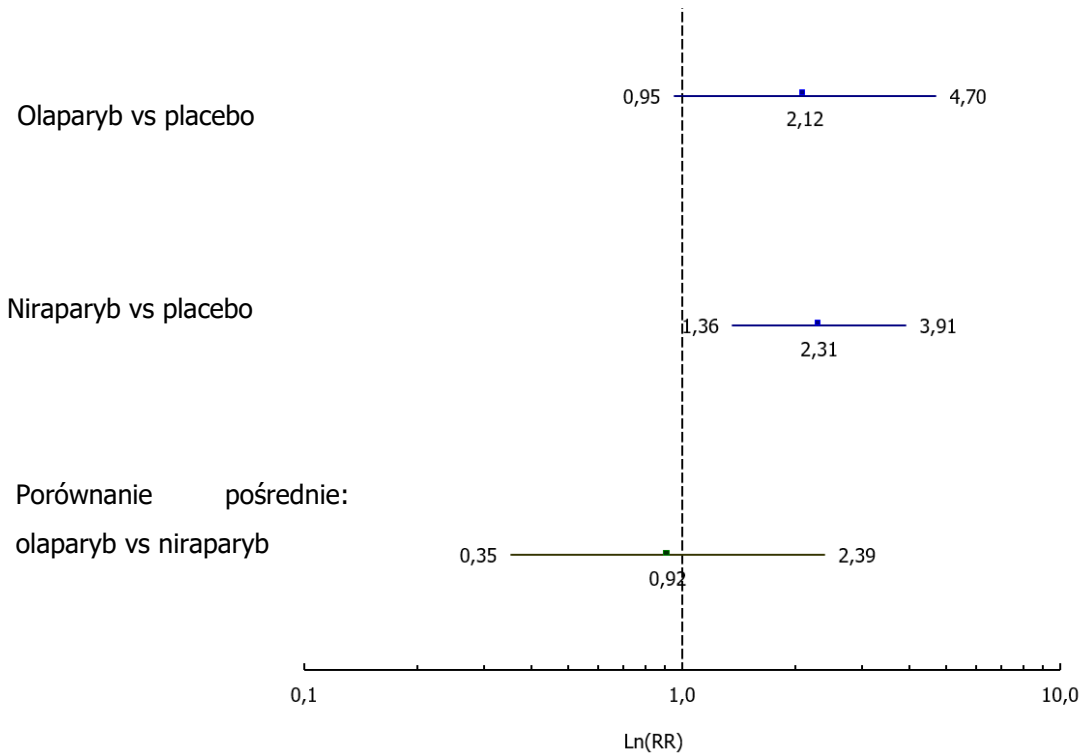


Rysunek 35. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, wzdęcia, model fixed (NOVA).

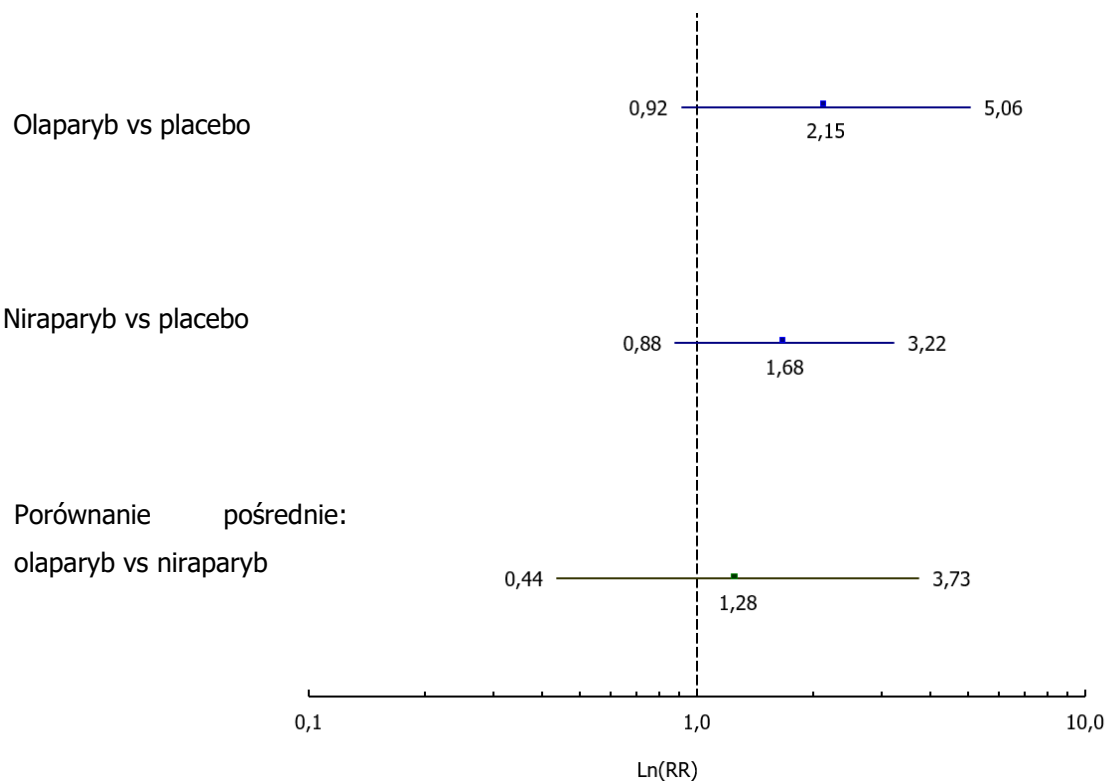
Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



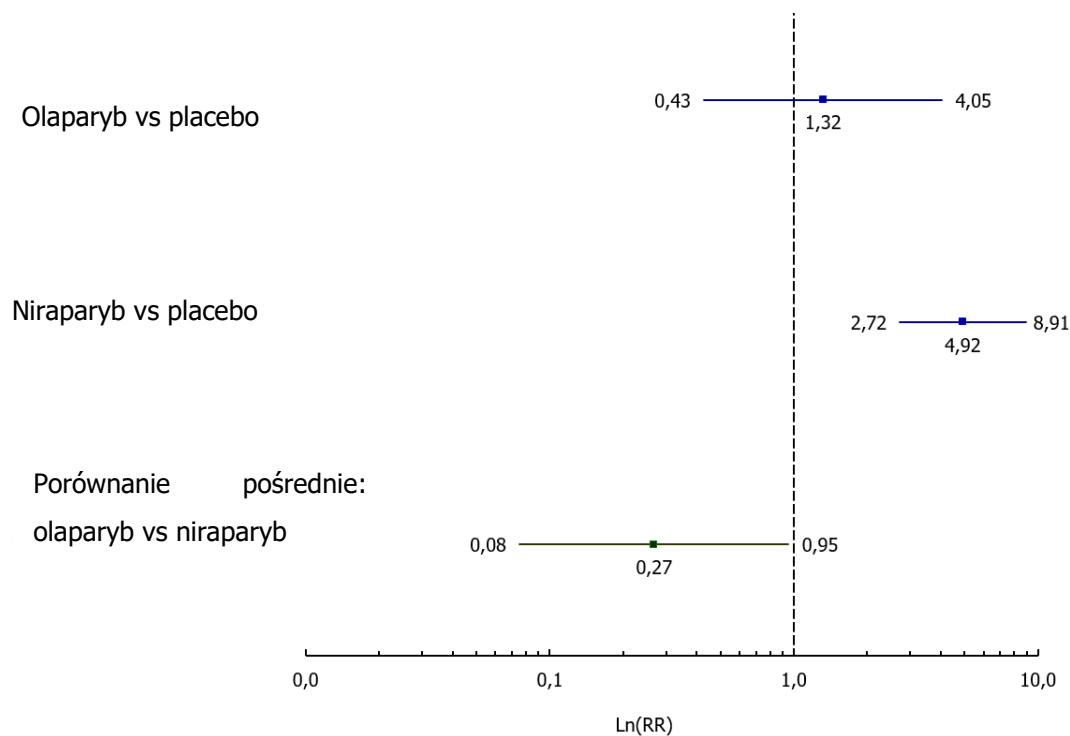
Rysunek 36. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, infekcje górnych dróg oddechowych, model fixed (NORA).



Rysunek 37. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, duszność, model fixed (NOVA).

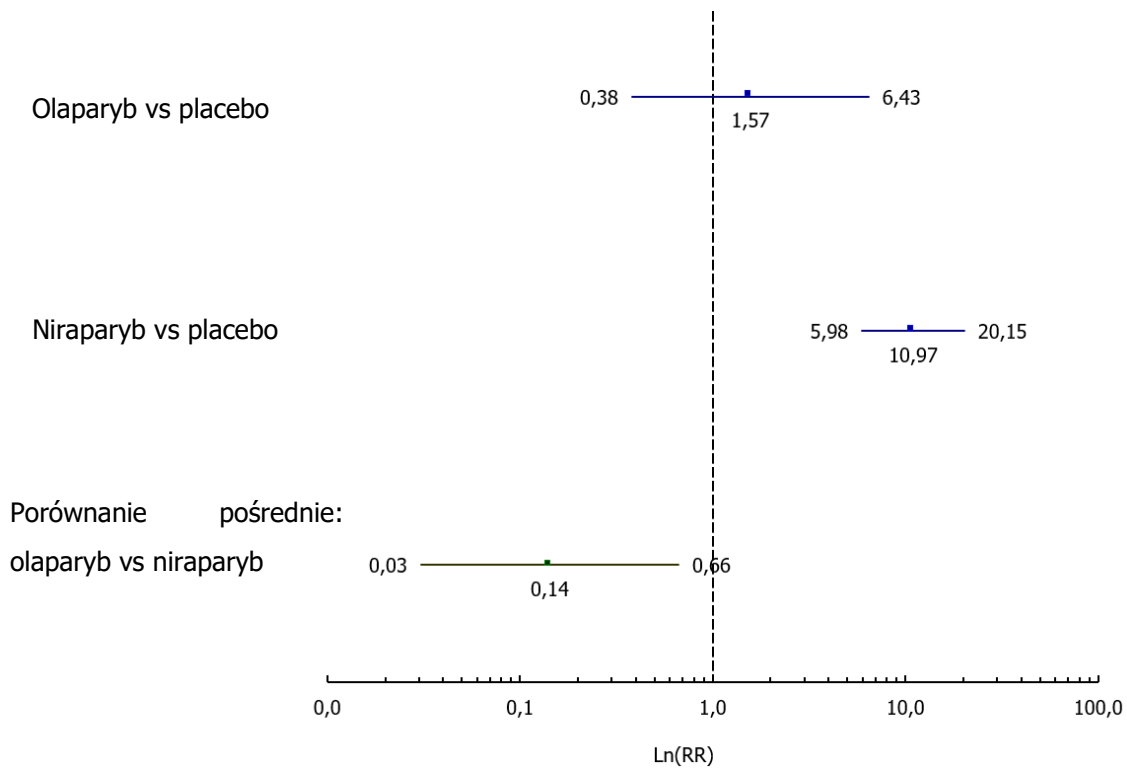


Rysunek 38. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, infekcja dróg moczowych, model fixed (NOVA).

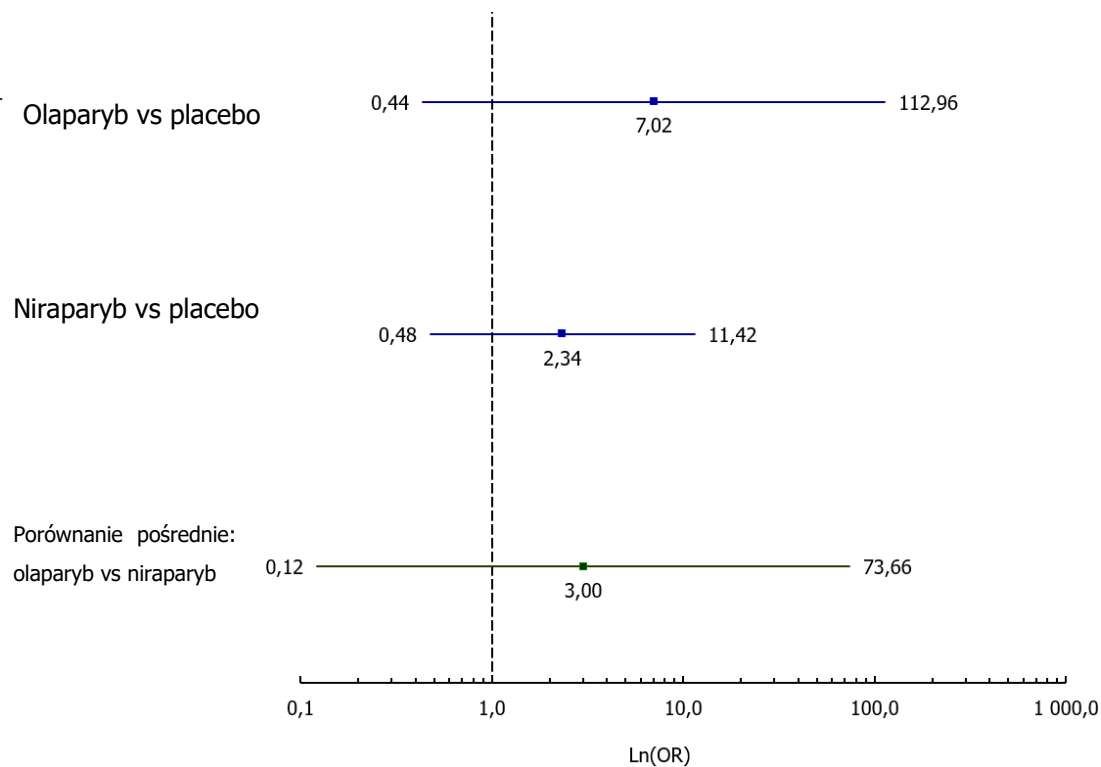


Rysunek 39. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, neutropenia, model fixed (NOVA).

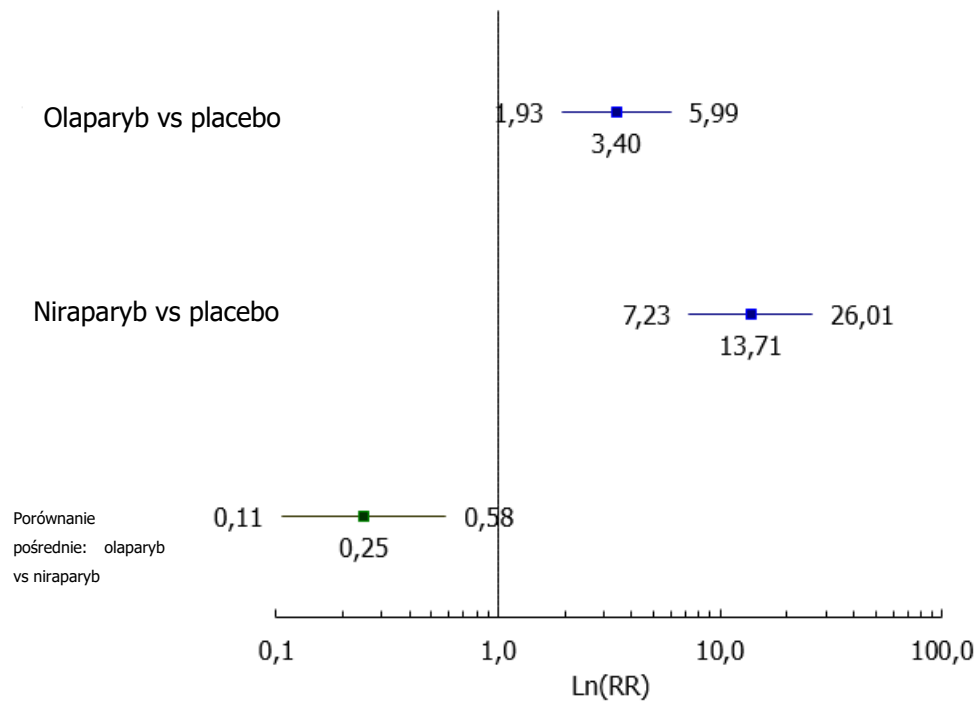
Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRC1A*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



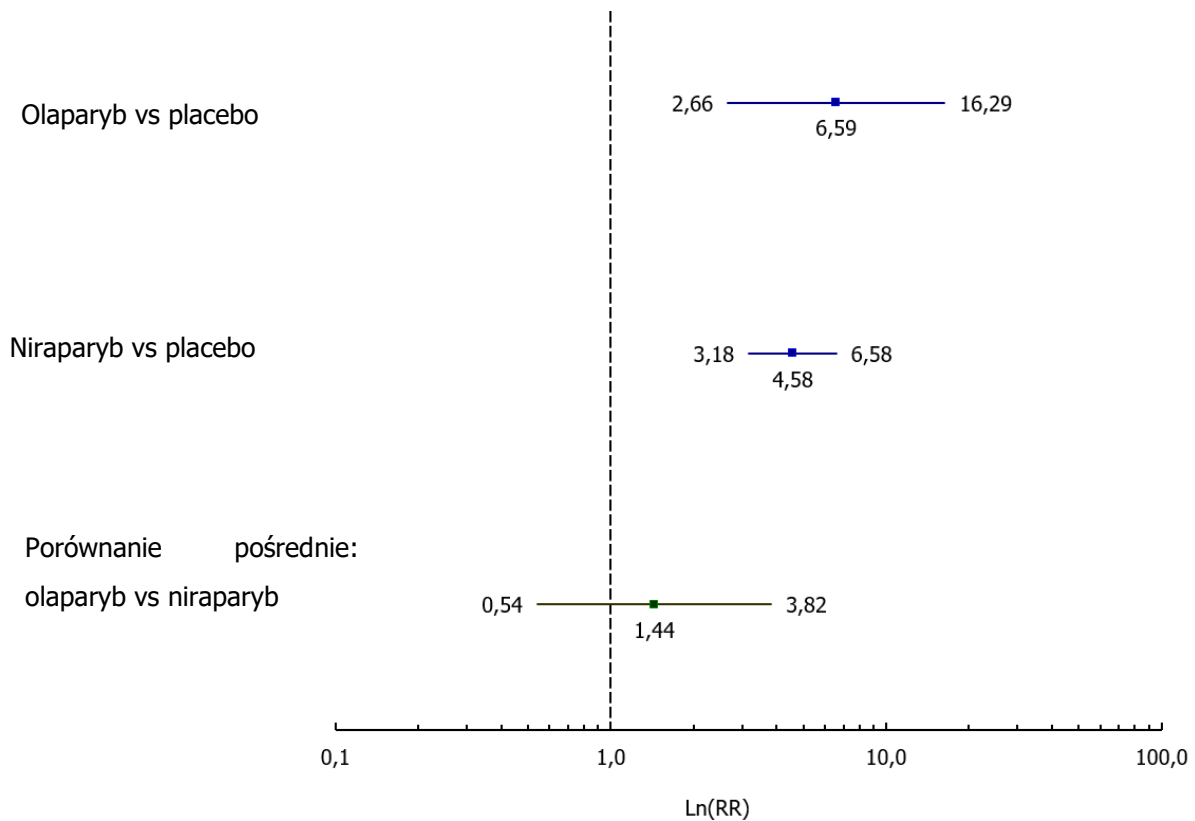
Rysunek 40. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, trombocytopenia, model fixed (NOVA).



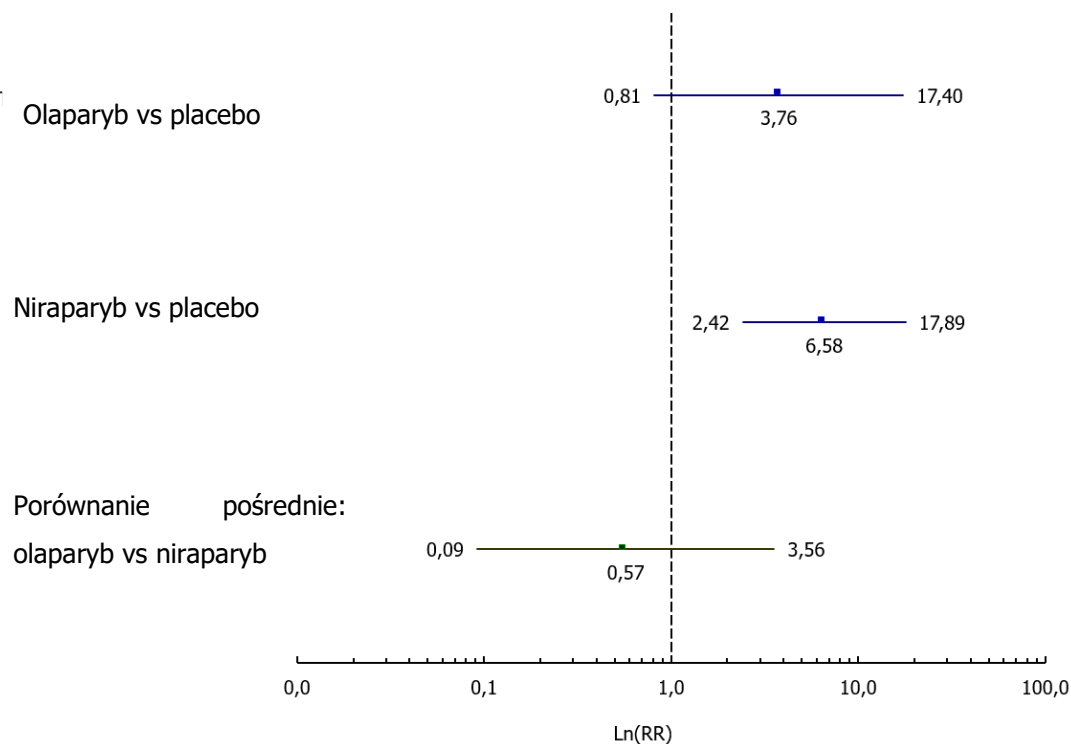
Rysunek 41. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zespół mielodysplastyczny, model fixed (NOVA).



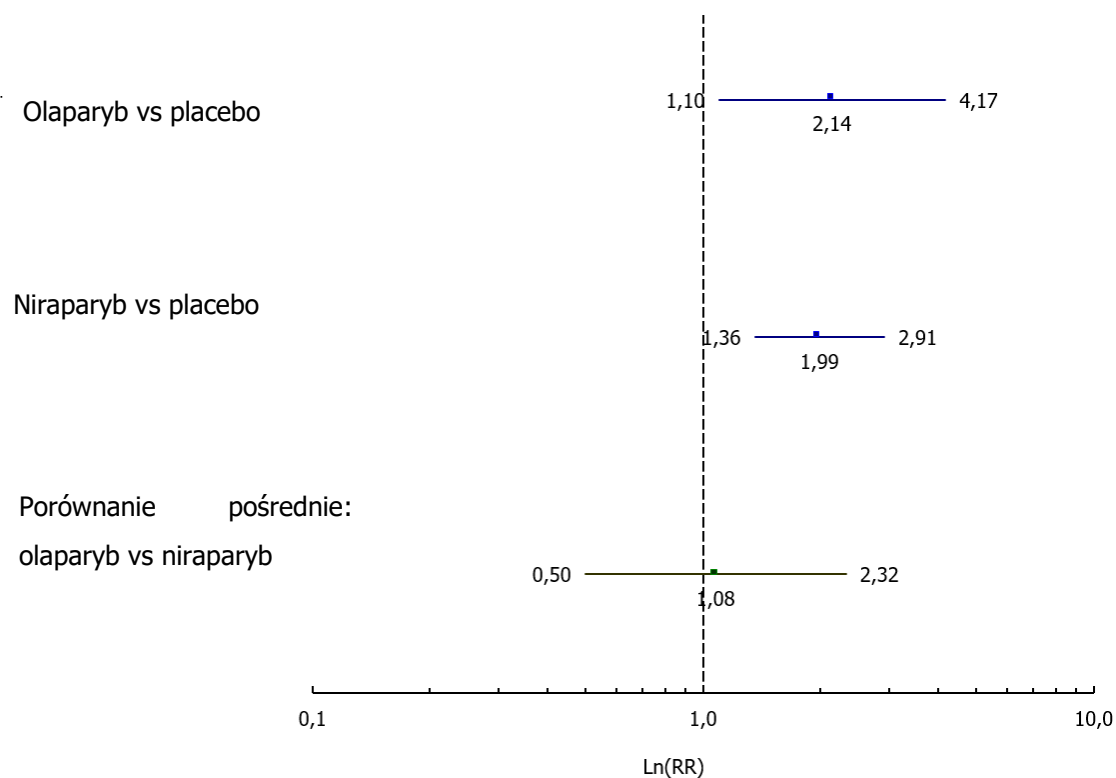
Rysunek 42. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zdarzenia niepożądane prowadzące do wstrzymania leczenia (interruption), model fixed (NOVA).



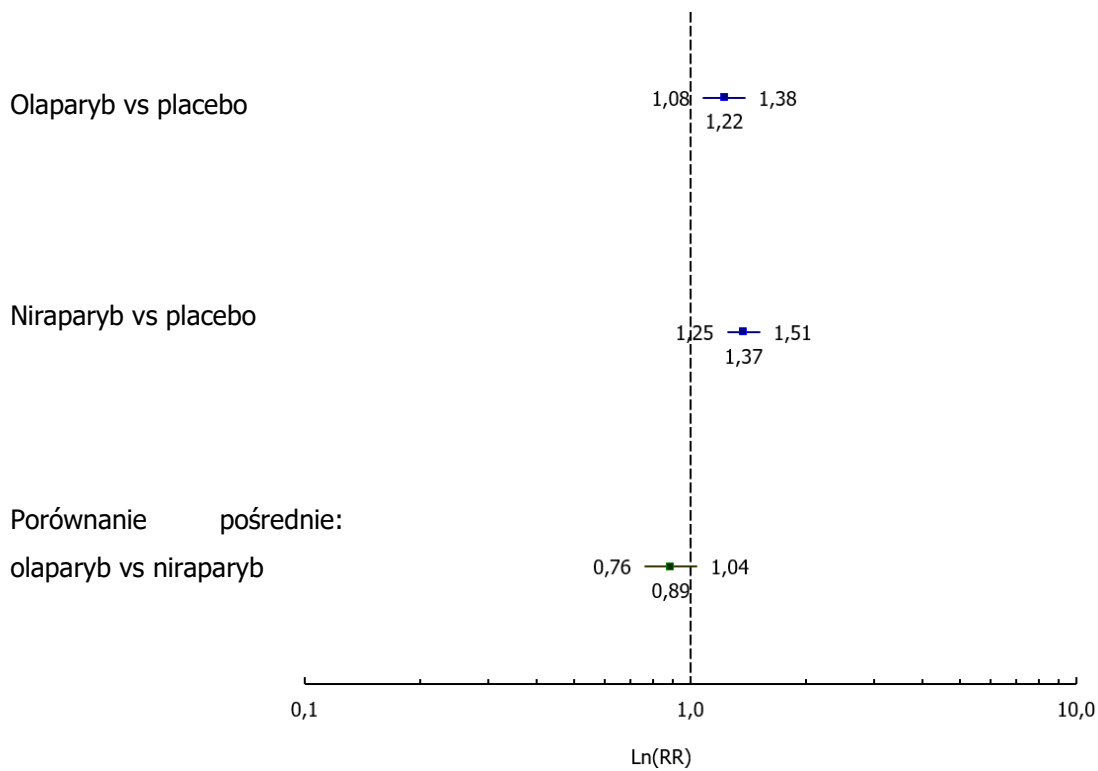
Rysunek 43. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki, model fixed (NOVA).



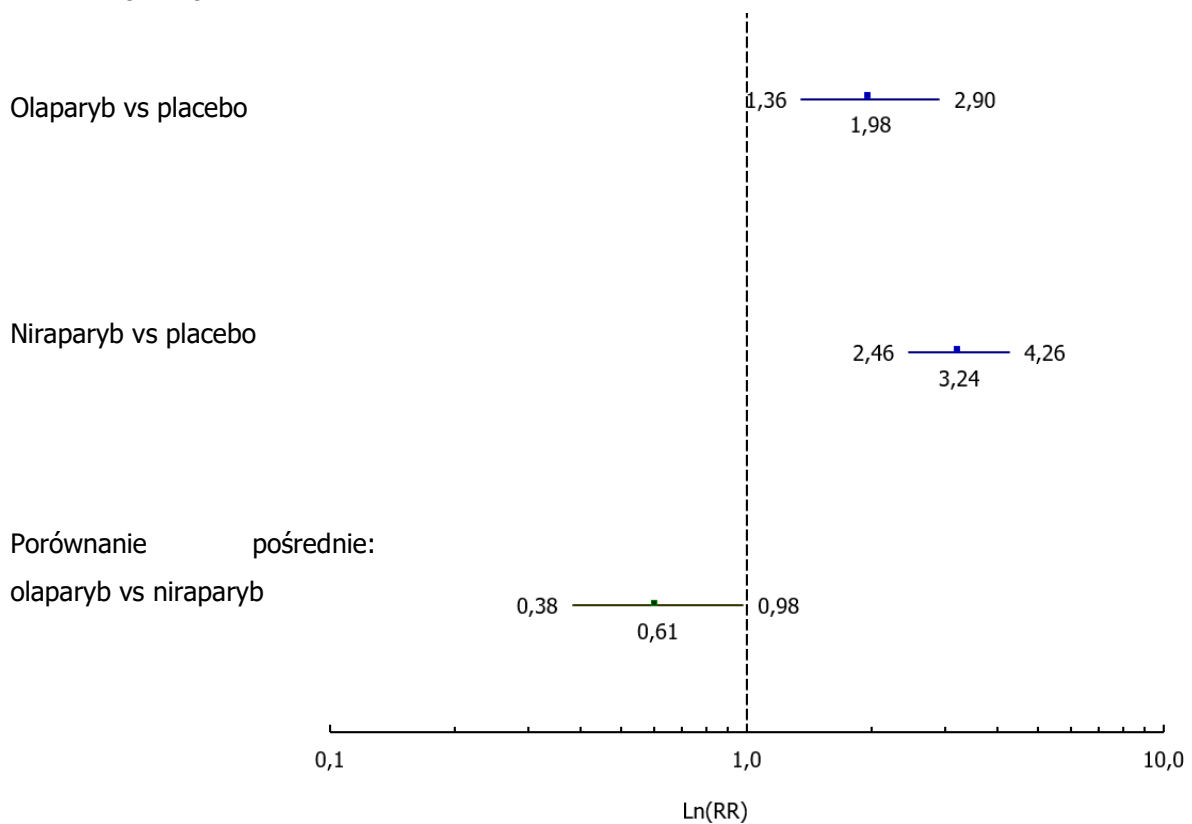
Rysunek 44. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, model fixed (NOVA).



Rysunek 45. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, ciężkie zdarzenia niepożądane, model fixed (NOVA).

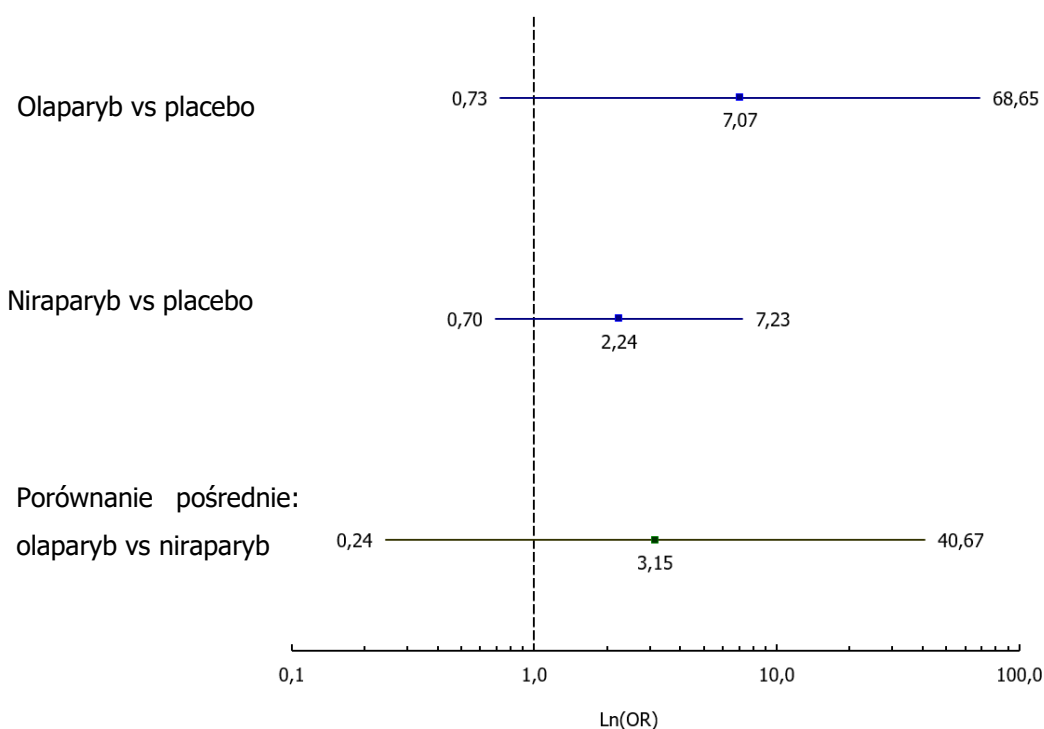


Rysunek 46. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, działania niepożądane, model fixed (NOVA).

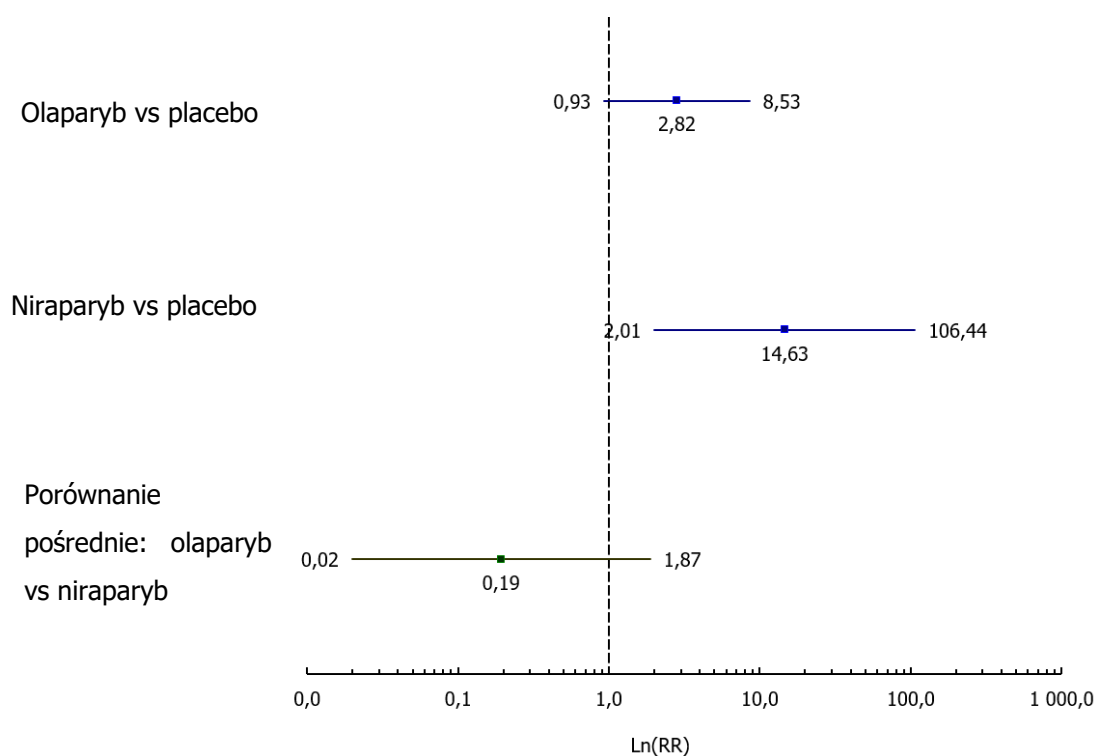


Rysunek 47. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).

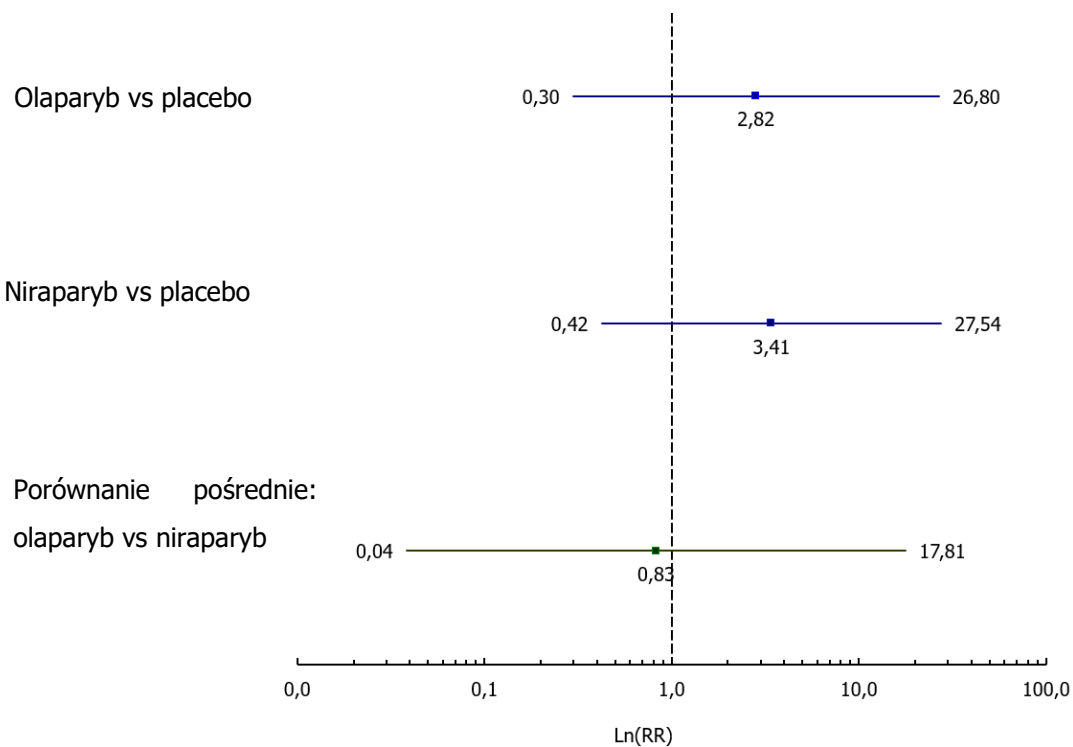
Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



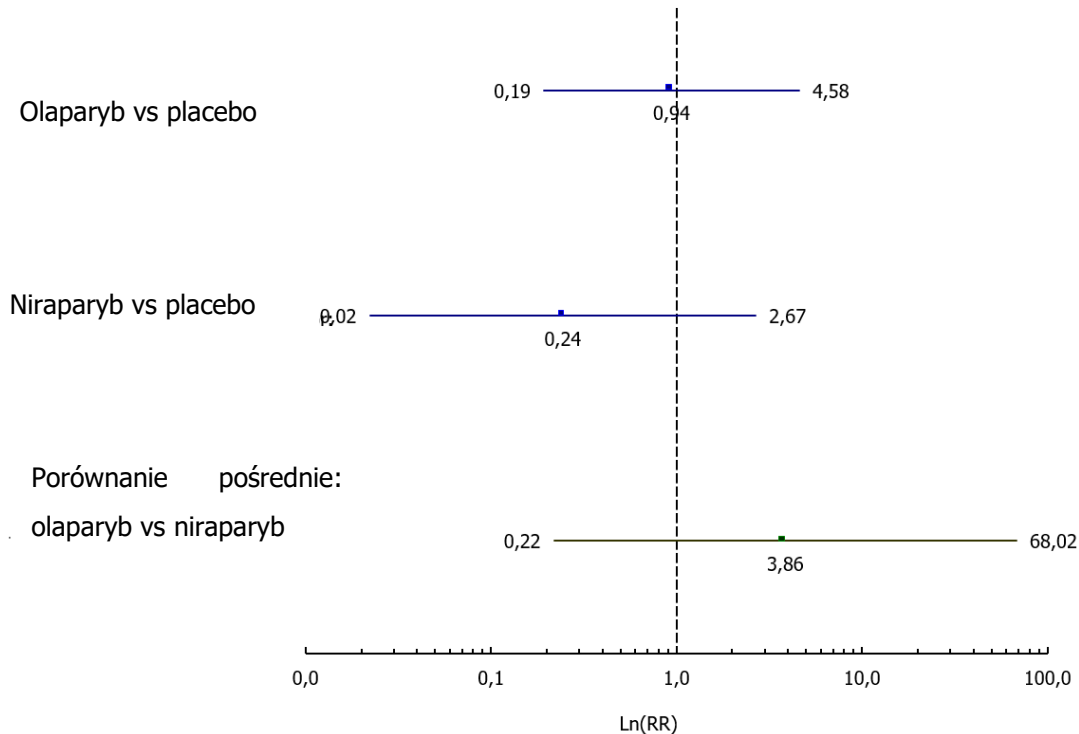
Rysunek 48. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, nudności ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).



Rysunek 49. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zmęczenie/astenia ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).

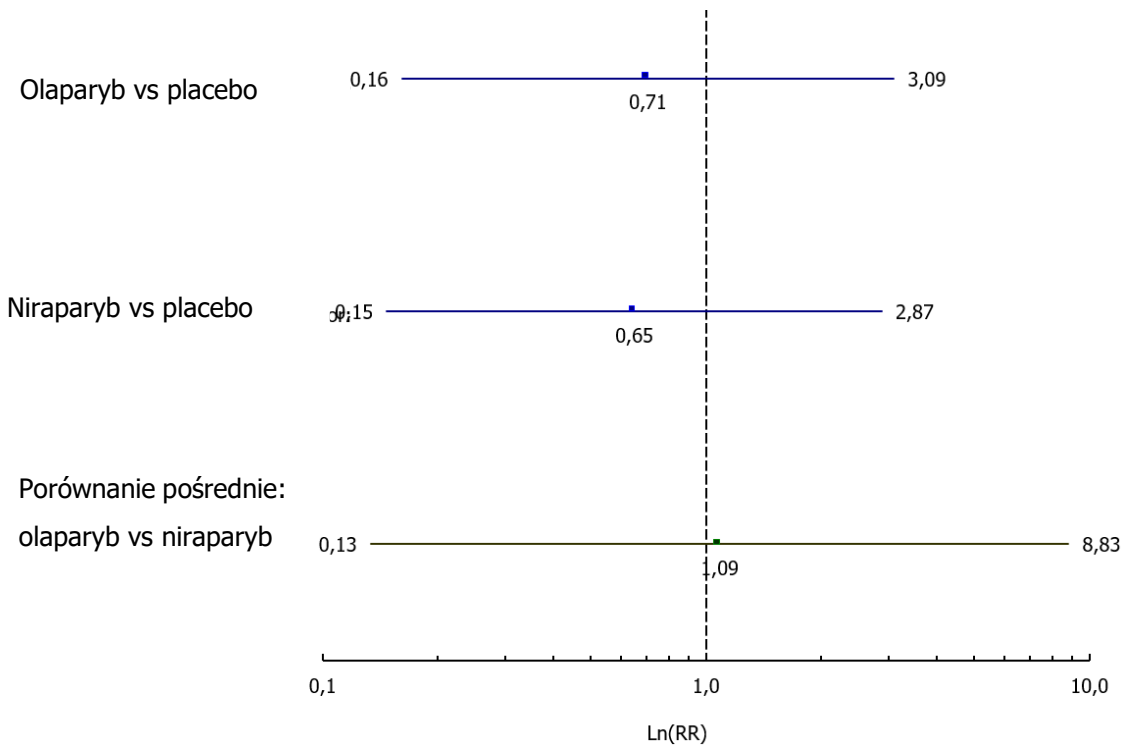


Rysunek 50. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, wymioty ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).

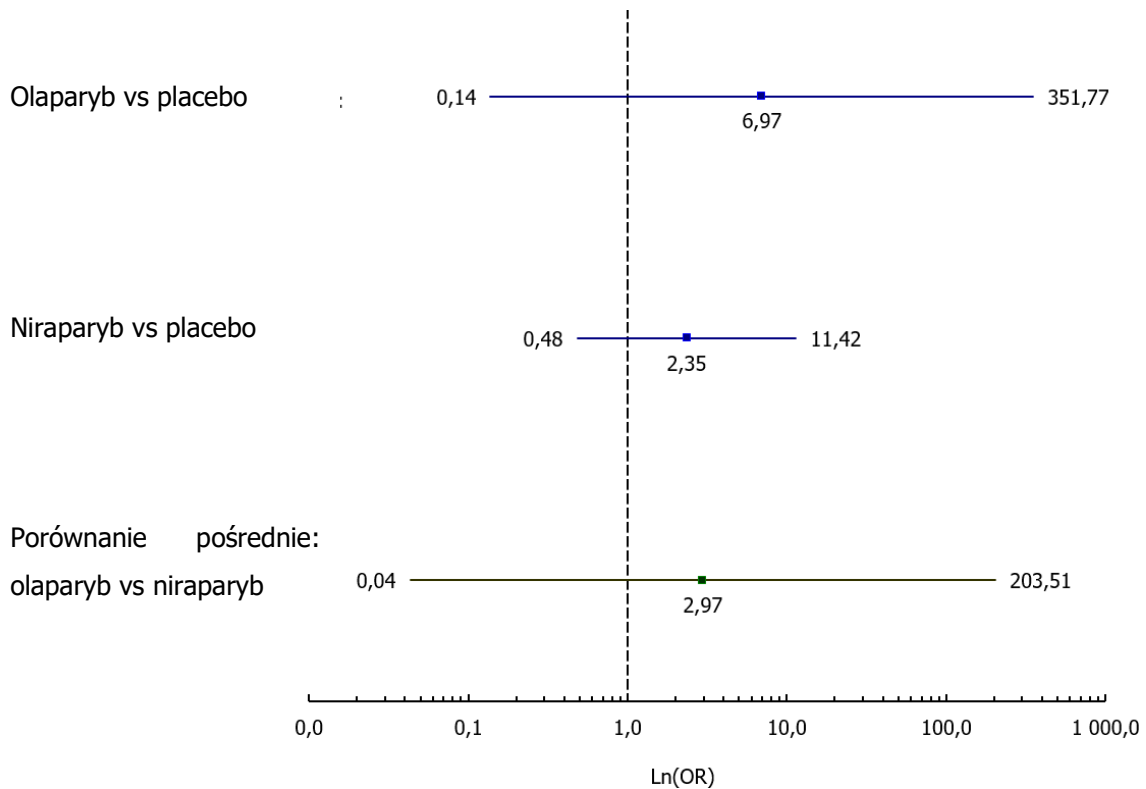


Rysunek 51. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, biegunka ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).

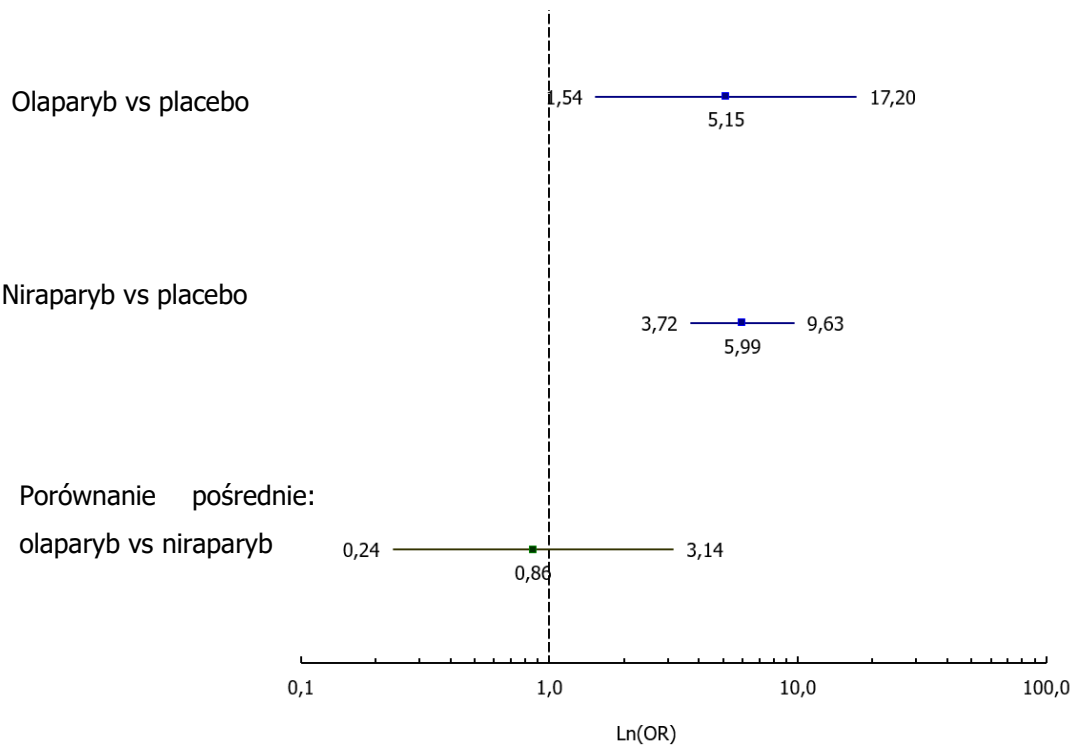
Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRC1A*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



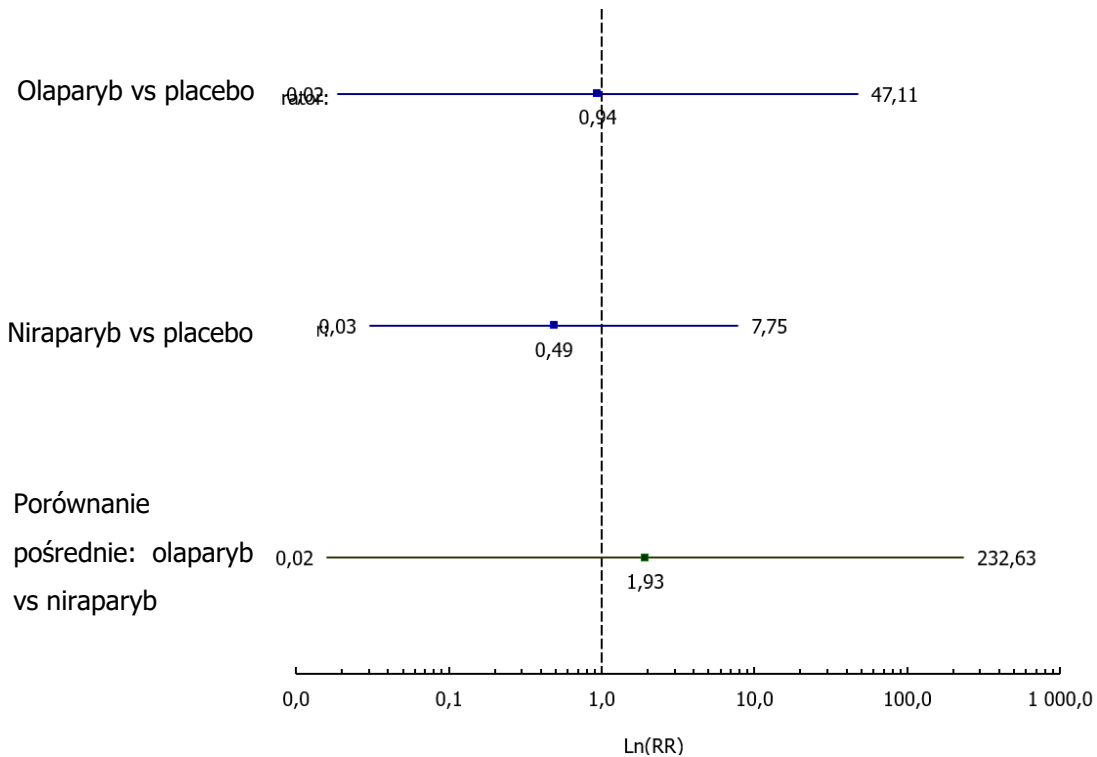
Rysunek 52. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, ból brzucha ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).



Rysunek 53. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zaparcia ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).

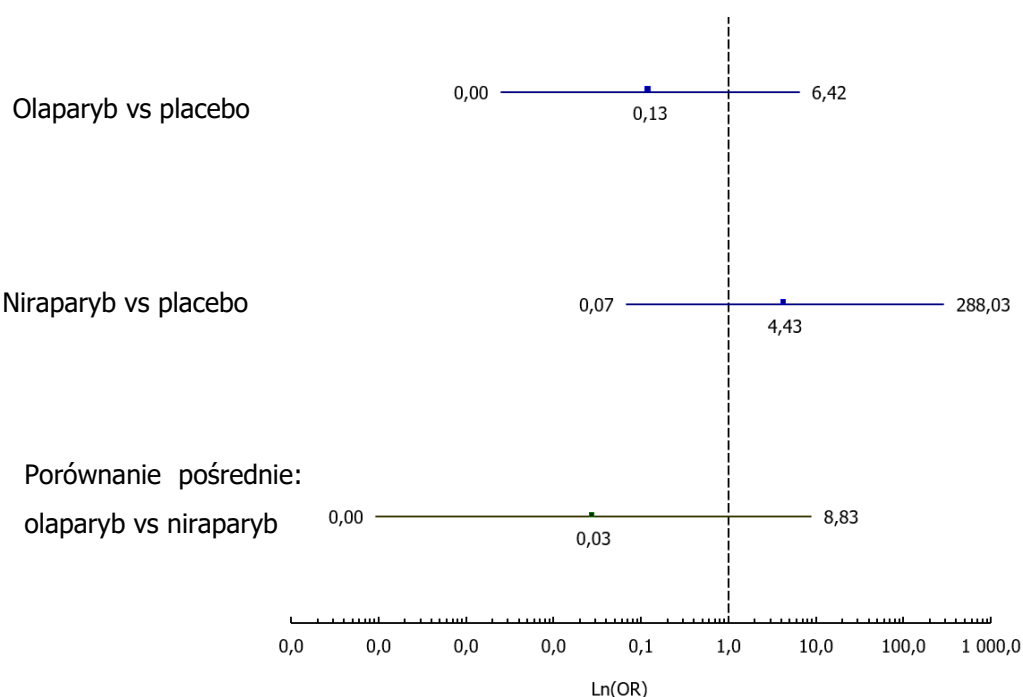


Rysunek 54. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, anemia ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).

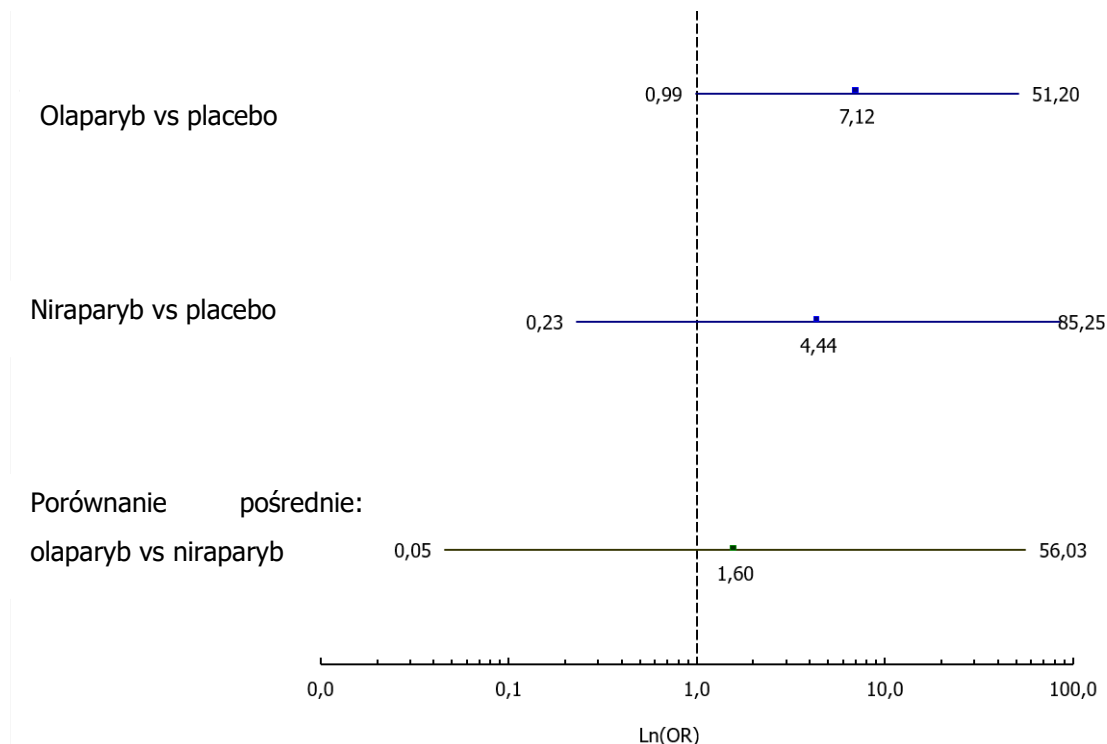


Rysunek 55. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, obniżenie apetytu ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).

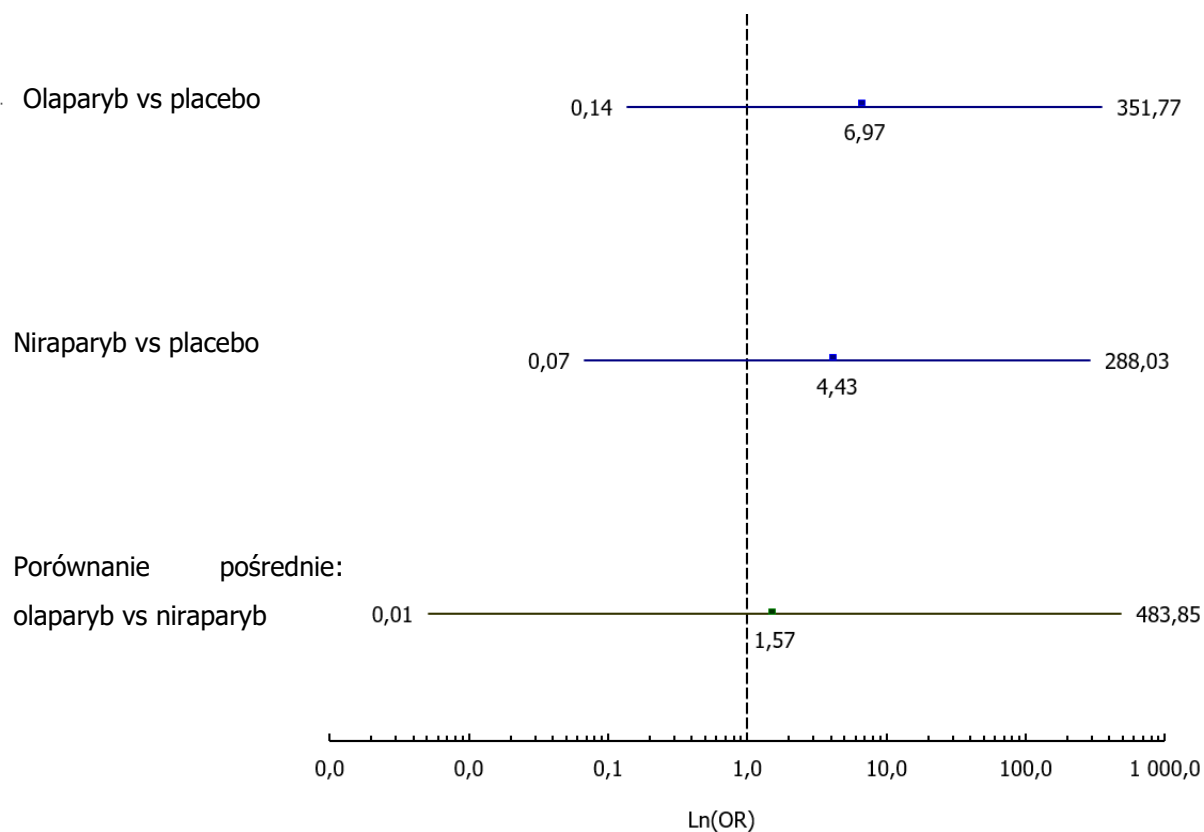
Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Rysunek 56. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, ból głowy ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).

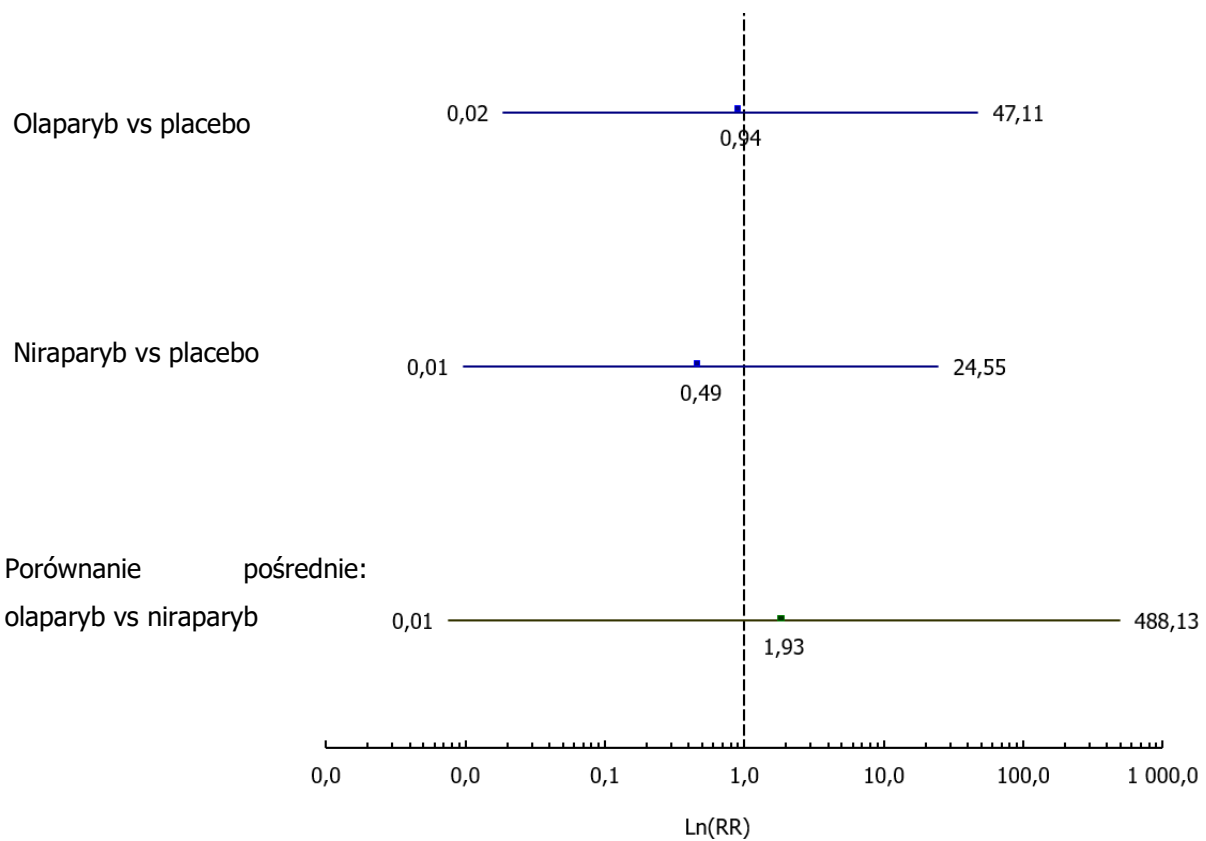


Rysunek 57. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, ból pleców ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).

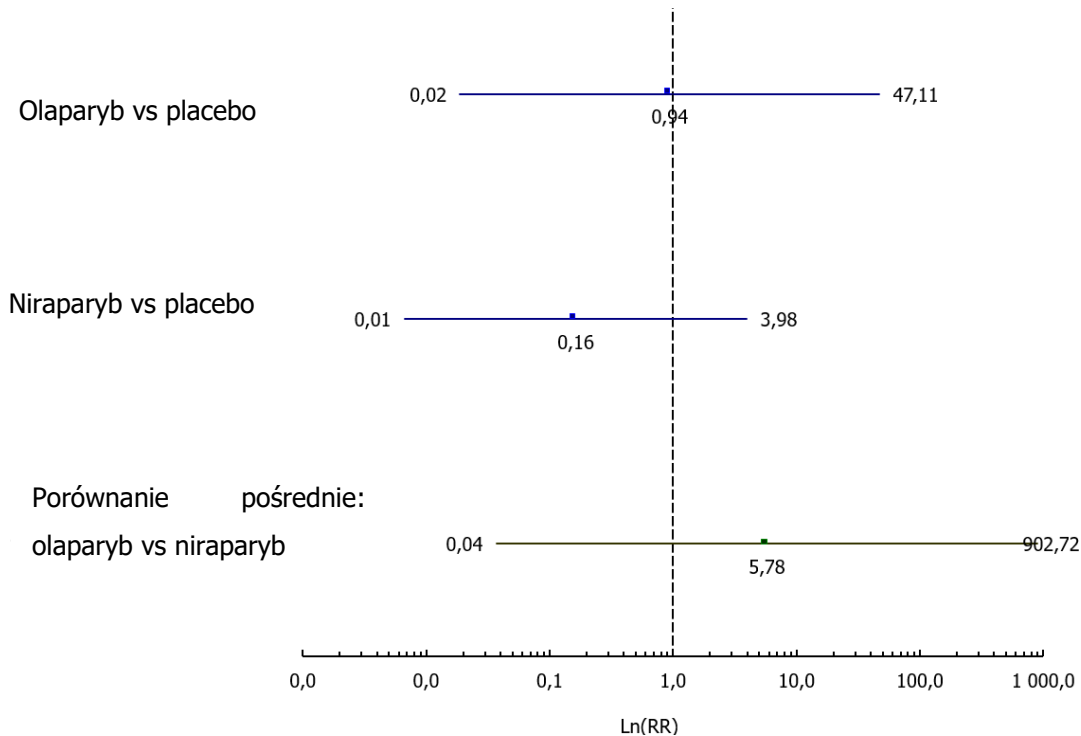


Rysunek 58. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, ból stawów ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRC1*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

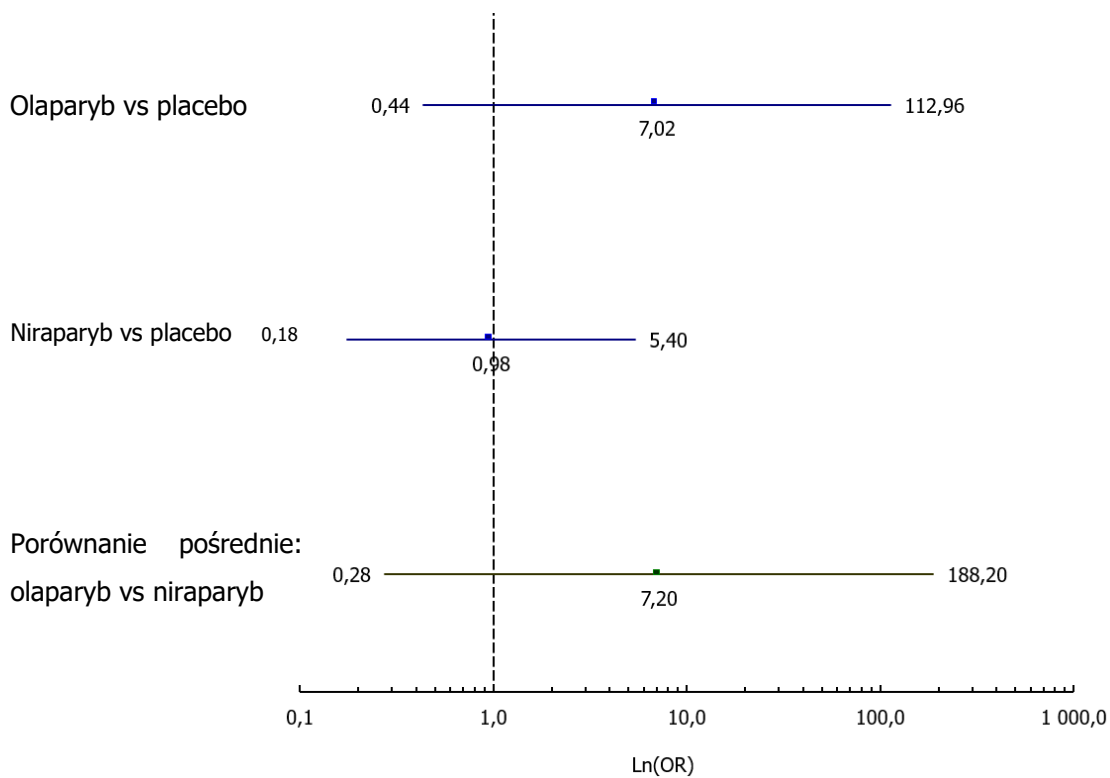


Rysunek 59. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, zawroty głowy ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).

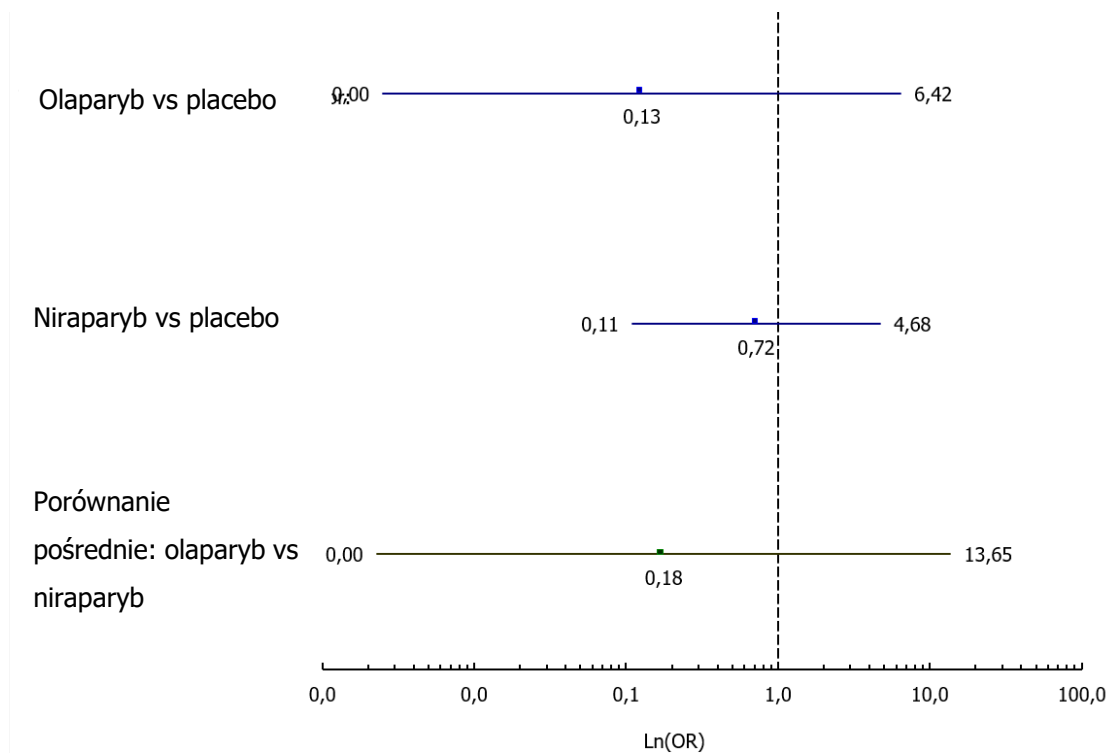


Rysunek 60. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, wzęćcia ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

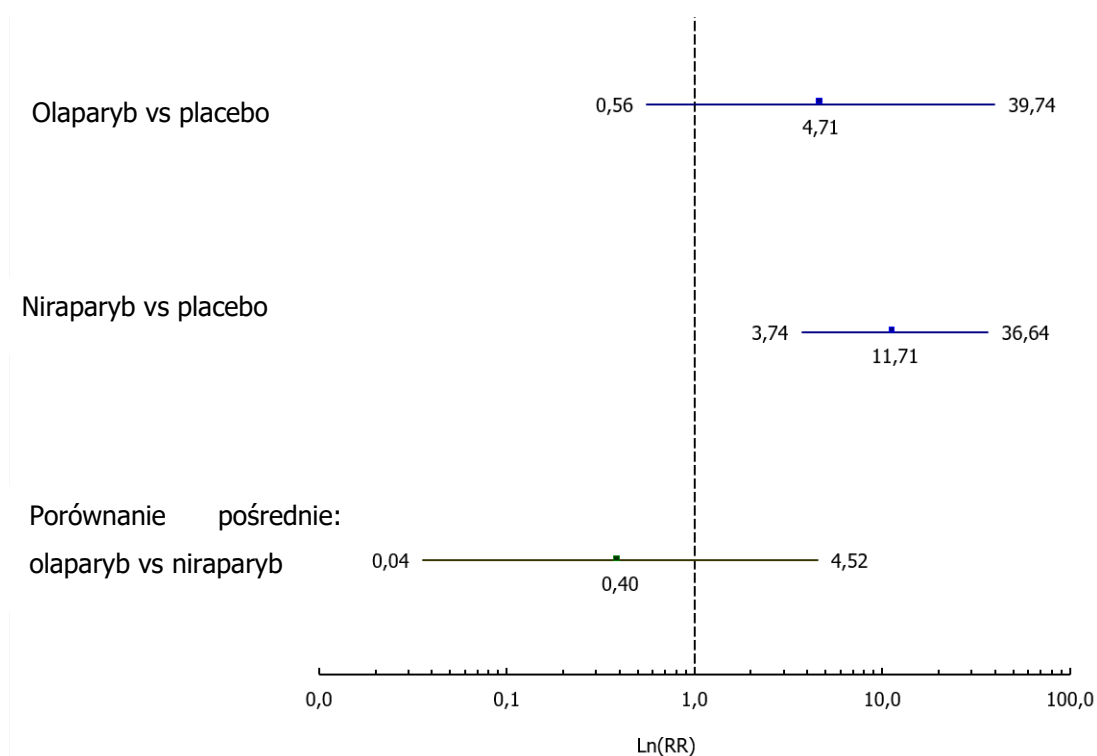


Rysunek 61. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, duszność ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).

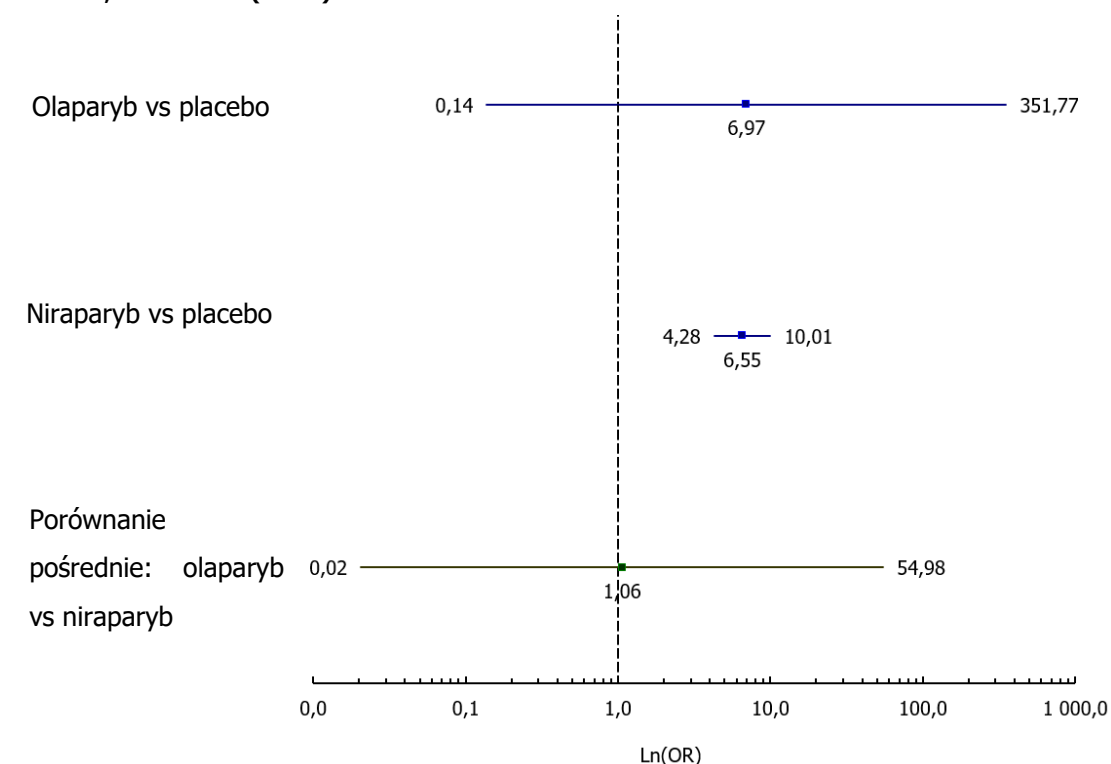


Rysunek 62. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, infekcja dróg moczowych ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Rysunek 63. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, neutropenia ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).



Rysunek 64. Porównanie pośrednie olaparyb vs niraparyb w populacji ogólnej pacjentek, trombocytopenia ≥ 3 stopnia nasilenia, model fixed (NOVA).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



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

Tabela 112. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystykę skali/ kwestionariusza
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 4.	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych 1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: ciężkie działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane zakończone śmiercią. Źródło: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf .
Kwestionariusz Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)	Ogólny formularz FACT zawiera 27 pytań dotyczących 4 obszarów jakości życia: dobrostanu fizycznego, społecznego lub rodzinnego, emocjonalnego i czynnościowego. Nasilenie poszczególnych cech w ciągu ostatniego tygodnia jest oceniane przez chorego w 5-stopniowej skali opisowej (od braku w ogóle do bardzo znacznego), a poszczególnym stopniom są przypisywane punkty (0–4). Kwestionariusz FACT-O (<i>ovarian</i>) stanowi modyfikację ogólnego formularza dostosowaną do oceny jakości życia chorych z rakiem jajnika i uzupełnioną o specyficzne dla danego nowotworu aspekty życia. TOI (ang. <i>Trial Outcome Index</i>) to sumaryczny wskaźnik dobrostanu fizycznego i funkcjonalnego oraz kluczowych objawów raka jajnika, uzyskany na podstawie kwestionariusza FACT-O. Wyniki TOI mieszczą się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia; klinicznie istotną różnicę definiuje się jako zmianę o 10 punktów zarówno w obrębie grup terapeutycznych, jak i między nimi. Źródło: http://www.facit.org/facitorg/questionnaires
Functional Assessment of Cancer Therapy/National Comprehensive Cancer Network Ovarian Symptom Index (FOSI)	Opiera się na ośmiu pozycjach FACT-O związanych z objawami choroby; ankietowany ocenia następujące aspekty: - brak energii; - wymioty; - ból; - nudności; - obrzęk w okolicy brzucha; - obawę o pogorszenie stanu zdrowia; - zadowolenie z jakości życia; - skurcze w okolicy brzucha. Przy każdym z objawów pacjent może udzielić następujących odpowiedzi, które są punktowane w zakresie od 0 do 4 punktów każda: w ogóle (0 punktów), nieco (1 punkt), trochę (2 punkty), całkiem sporo (3 punkty), bardzo (4 punkty). Zakres punktacji wynosi 0-32 punkty, wyższy wynik oznacza większe obciążenie objawami. Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5129820/pdf/bjc2016348a.pdf https://www.facit.org/measures/FOSI
Kwestionariusz Functional Living Index-Emesis (FLIE)	FLIE rejestruje wpływ nudności i wymiotów na jakość życia pacjenta. FLIE składa się z 18 pozycji (9 pozycji związanych z nudnościami i 9 pozycji specyficznych dla wymiotów), ocenianych w skali od 1 do 7. Wyliczone są wyniki dwóch dziedzin i wynik całkowity; całkowity wynik mieści się w zakresie 18-126, a wyższy wynik wskazuje na mniejszy wpływ nudności i wymiotów na jakość życia (lepsza jakość życia). Dodatnia zmiana wyniku w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę ocenianych objawów. Źródło: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02476968
Kwestionariusz Euro-Quality of Life Questionnaire - EuroQoL-5D (EQ-5D)	Kwestionariusz oceny jakości życia <i>EuroQoL-5D</i> (EQ-5D) obejmuje 2 części: A. opisową, która obejmuje ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem w następujących kategoriach: 1 – zdolność poruszania się, 2 – samoopieka, 3 – zwykłe czynności, 4 – ból i dyskomfort, 5 – niepokój i przygnębienie. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie. B. wizualną skalę analogową (EQ-VAS), za pomocą której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystykę skali/ kwestionariusza																
	Źródło: https://euroqol.org/																
Skala sprawności wg Zubroda/WHO/ECOG	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowę 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>	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 połowę 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 połowę dnia.															
	4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.															
5	Zgon.																
WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>), ECOG – ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> .																	
[Źródło: http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/																	
Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST v. 1.1.	Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne)																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Rodzaj odpowiedzi na leczenie</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</td> <td>Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm</td> </tr> <tr> <td>Odpowiedź częściowa (CR; ang. <i>partial response</i>)</td> <td>Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym</td> </tr> <tr> <td>Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)</td> <td>Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD</td> </tr> <tr> <td>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</td> <td>Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany</td> </tr> </tbody> </table>	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka	Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm	Odpowiedź częściowa (CR; ang. <i>partial response</i>)	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym	Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD	Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany						
	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka															
	Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm															
	Odpowiedź częściowa (CR; ang. <i>partial response</i>)	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym															
	Stabilizacja choroby (SD; ang. <i>stable disease</i>)	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD															
	Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany															
	Kategorie odpowiedzi na leczenie zmian niemierzalnych na podstawie kryteriów RECIST 1.1.																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Rodzaj odpowiedzi na leczenie</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)</td> <td>ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych*</td> </tr> <tr> <td>Nie-CR i nie-PD</td> <td>obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych^a</td> </tr> <tr> <td>Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)</td> <td>wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych</td> </tr> </tbody> </table>	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka	Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych*	Nie-CR i nie-PD	obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych ^a	Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)	wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych								
	Rodzaj odpowiedzi na leczenie	Charakterystyka															
Całkowita odpowiedź (CR; ang. <i>complete response</i>)	ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych*																
Nie-CR i nie-PD	obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych ^a																
Progresja choroby (PD; ang. <i>progressive disease</i>)	wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych																
*Gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenie markerów nowotworowych.																	
Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1.																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Zmiany mierzalne</th> <th>Zmiany niemierzalne</th> <th>Nowa zmiana</th> <th>Ogólna odpowiedź</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>CR</td> <td>Nie</td> <td>CR</td> </tr> <tr> <td>CR lub PR</td> <td>Nie-CR i nie-PD</td> <td>Nie</td> <td>PR</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>Nie-PD</td> <td>Nie</td> <td>PR</td> </tr> </tbody> </table>	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź	CR	CR	Nie	CR	CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	Nie	PR	PR	Nie-PD	Nie	PR	
Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź														
CR	CR	Nie	CR														
CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	Nie	PR														
PR	Nie-PD	Nie	PR														

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza			
	SD	Nie-PD	Nie	SD
	PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie	PD
	Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie	PD
	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak	PD
<p>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>).</p>				
<p>[Źródło: Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. <i>Journal of Oncology</i> 2014; 64(4): 331–335.]</p>				

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



16.16. TABELE POMOCNICZE

Tabela 113. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 114. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [241].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kategoria	Opis	Komentarz
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 115. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [285].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 116. 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. rekord linkage)^^^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana		
Zdefiniowanie grupy kontrolnej	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
Eksponacja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	
	Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
	Wywiad, bez zamaskowania
	Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezwyfikowanej dokumentacji medycznej
	Brak opisu
	Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
	Tak
	Nie
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach
	Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.^{^^}łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 117. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [246].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskała dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	TAK NIE

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
6. Czy ekstrakcja dąbych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p>TAK, jeśli jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	TAK NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p>Częściowo TAK, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p>TAK, jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <p>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK Częściowo TAK NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p>Dla badań RCT:</p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT
	<p>Dla badań nie-RCT:</p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p>TAK, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i> 	TAK NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p>Dla badań RCT:</p> <p>Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
	<p>Dla badań nie-RCT:</p> <p>Tak, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań NISKA - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań KRYTYCZNIE NISKA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań ** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

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

Tabela 118. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: [REDAKTOWANE]

Szczegóły badania
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:
Ocena badania:
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:
Uczestnicy

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



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

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



16.17. 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 OBJĘCIU REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU, O OBJĘCIU REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU TECHNOLOGII LEKOWEJ O WYSOKIEJ WARTOŚCI KLINICZNEJ ORAZ O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	OLAPARYB (PRODUKT LECZNICZY LYNPARZA®) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PLATYNOWRAŻLIWYM, NAWROTOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWEJ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDŹ NA CHEMIOTERAPIĘ OPARTĄ NA ZWIĄZKACH PLATYNY, NIEZALEŻNIE OD OBECNOŚCI MUTACJI <i>BRCA1/2</i> . Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	Katarzyna Śladowska, Alicja Mitoraj-Mikrut, Paweł Kawalec
Tytuł Analizy klinicznej:	OLAPARYB (PRODUKT LECZNICZY LYNPARZA®) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PLATYNOWRAŻLIWYM, NAWROTOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWEJ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDŹ NA CHEMIOTERAPIĘ OPARTĄ NA ZWIĄZKACH PLATYNY, NIEZALEŻNIE OD OBECNOŚCI MUTACJI <i>BRCA1/2</i> . Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autor/ autorzy Analizy klinicznej:	[REDAKOWANE]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 8.12.2022 <u>Analiza kliniczna:</u> 26.06.2023

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	<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 [REDAKOWANE] <u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 20.06.2023)
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<p>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</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. 4.</p>
<p>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4 oraz rozdz. 16.1.</p>
<p>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4. • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4. • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4. • metodyki badań: rozdz. 2.4.
<p>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 10 i 16.8.</p>
<p>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 11 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 2 i 3. • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3.; rozdz. 11 (Dyskusja).
<p>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p>	
<p>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 5. oraz 6.; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 4.</p>
<p>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?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2.; rozdz. 16.1.3.</p>
<p>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 16.1.</p>
<p>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 16.1.3.; 16.2.</p>
<p>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5., 6., 7.; rozdz. 16.4. • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.,6.; rozdz. 16.4. • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5., 6., 7.; rozdz. 16.4. • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5., 6.; rozdz. 16.4. • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5., 6., 7.; rozdz. 16.4. • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5., 6., 7.; rozdz. 16.4. • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.,6.; rozdz. 16.4. • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5., 6.; rozdz. 16.4.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5., 6, 7., 8 oraz 16.5.</p>
<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 9., rozdz. 16.7.</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 14.</p>
<p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 14.</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



16.18. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	OLAPARYB (PRODUKT LECZNICZY LYNPARZA®) W MONOTERAPII, W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PLATYNOWRAŻLIWYM, NAWROTOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDŹ NA CHEMIOTERAPIĘ OPARTĄ NA ZWIĄZKACH PLATYNY, NIEZALEŻNIE OD OBECNOŚCI MUTACJI <i>BRCA1/2</i> . Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	26.06.2023

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 16.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 16.1.; protokół w Aneksie (16.16. Tabele pomocnicze)
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 16.1.
<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. 16.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukiwanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 16.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 16.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 16.1.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 16.1.1 i rozdz. 16.1.2.
<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. 16.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 16.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i> 	Tak, rozdz. 16.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 16.1.3.
<i>Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.6.; 16.5.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 16.1.
<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. 16.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 16.1.; rozdz. 2.2 i 2.3.
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 16.1.; rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 16.1.; rozdz. 16.1.3.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 16.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 16.15.; rozdz. 16.18.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki</i>	Tak, rozdz. 11 (Dyskusja).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<i>stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	Tak, rozdz. 16.9.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 16.10.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Tak, rozdz. 16.11.
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 15.9.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Rozdz. 10; rozdz. 12, rozdz. 16.8.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej ?</i>	Tak, rozdz. 16.5.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 11 (Dyskusja).
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 11 (Dyskusja).
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 16.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i>	Tak, rozdz. 16.4.
<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. 16.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5., 6.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 16.4.
<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. 16.16 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6, rozdz. 16.5.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	W ramach analizy wrażliwości do porównania pośredniego – rozdz. 16.13.
<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>	Nie dotyczy.
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6, rozdz. 7, rozdz. 16.5.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, Streszczenie i rozdz. 4.2.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6, rozdz. 7., rozdz. 8, rozdz. 16.5.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 6 i 11 (Dyskusja)
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, rozdz. 8 i Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6, rozdz. 7, rozdz. 16.5, rozdz. 16.7.2.
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 6.
<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>	Tak, rozdz. 6 i rozdz. 16.13.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Tak, rozdz. 6 – kryteria włączenia do meta-analizy i porównania pośredniego były zgodne z kryteriami włączenia badań do przeglądu.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Tak, rozdz. 6 i rozdz. 16.13.
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Tak, rozdz. 6.
<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>	Tak, rozdz. 6.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Tak, rozdz. 16.1.
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. <i>mixed treatment comparison</i>), • metodę Bayesa, • metaanalizę sieciową metodą Lumley'a (ang. <i>Lumley network metaanalysis</i>), • metaregresję. 	Tak, rozdz. 2.9.3. i rozdz. 6.
<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"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. <i>naïve comparison</i>), • porównanie z danymi historycznymi (ang. <i>benchmarking with historical controls</i>), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i>). 	Nie dotyczy.
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.9.3.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<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>	Tak, rozdz. 11, rozdz. 12 oraz rozdz. 6, 16.13 i 16.14.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5, 6,7, 8, 9, 16.5 i 16.7.
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5, 6,7, 8, 9, 16.5 i 16.7.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 2.5, 9 i 16.7.
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.5, 9 i 16.7.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Tak, rozdz. 2.5 (ale nie zastosowano odmiennej strategii wyszukiwania)
<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. 9 i 16.7.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Tak, dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozszerzono na inne wskazania, 9 i 16.7.
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6., rozdz. 16.7.2.
<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 metaanalizy zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Tak, rozdz. 16.14.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Tak, rozdz. 16.13.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 16.13.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 16.13.
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Tak
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 16.5.
<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>	Tak, o ile podano w badaniu taką informację
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 12.
<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. 12.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 12.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od obecności mutacji *BRCA*. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 12.
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 11.
<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. 11.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i>Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 11 (ale uwzględniono też badania obserwacyjne)
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 13.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 13.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 13.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 13.
<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. 13.