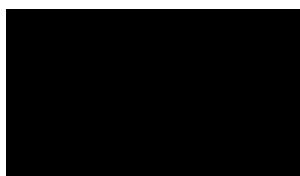




**OLAPARYB (PRODUKT LECZNICZY LYNPARZA®)
W SKOJARZENIU Z ABIRATERONEM I PREDNIZONEM
LUB PREDNIZOLONEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW
Z PRZERZUTOWYM, OPORNYM NA KASTRACJĘ
RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO,
U KTÓRYCH CHEMIOTERAPIA NIE JEST WSKAZANA KLINICZNIE**

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



Kraków, kwiecień-maj 2023 (aktualizacja: styczeń 2024; uzupełnienie: czerwiec 2024)

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).....	25
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	25
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	25
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	26
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	27
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	29
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	31
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	31
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	32
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	35
2.9. SYNTEZA DANYCH	36
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	40
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	47
4.1. WSTĘP	47
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	48
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU STOSOWANEGO Z ABIRATERONEM I PREDNIZONEM LUB PREDNIZOLONEM W PORÓWNANIU DO PLACEBO STOSOWANEGO Z ABIRATERONEM I PREDNIZONEM LUB PREDNIZOLONEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM, OPORNYM NA KASTRACJĘ RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO....	51
5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU STOSOWANEGO Z ABIRATERONEM I PREDNIZONEM LUB PREDNIZOLONEM W PORÓWNANIU DO ABIRATERONU STOSOWANEGO Z PREDNIZONEM LUB PREDNIZOLONEM (I PLACEBO) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM, OPORNYM NA KASTRACJĘ RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO.....	56
5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU STOSOWANEGO Z ABIRATERONEM I PREDNIZONEM LUB PREDNIZOLONEM W PORÓWNANIU DO ABIRATERONU STOSOWANEGO Z PREDNIZONEM LUB PREDNIZOLONEM (I PLACEBO) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM, OPORNYM NA KASTRACJĘ RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO.....	84
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU STOSOWANEGO Z ABIRATERONEM I PREDNIZONEM LUB PREDNIZOLONEM W PORÓWNANIU POŚREDNIM Z ENZALUTAMIDEM, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM, OPORNYM NA KASTRACJĘ RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO – wyniki meta-analizy sieciowej.....	101
6.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU STOSOWANEGO Z ABIRATERONEM I PREDNIZONEM LUB PREDNIZOLONEM W PORÓWNANIU POŚREDNIM Z ENZALUTAMIDEM, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM, OPORNYM NA KASTRACJĘ RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO – wyniki meta-analizy sieciowej.....	107
6.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU STOSOWANEGO Z ABIRATERONEM I PREDNIZONEM LUB PREDNIZOLONEM W PORÓWNANIU POŚREDNIM Z ENZALUTAMIDEM, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM, OPORNYM NA KASTRACJĘ RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO – wyniki meta-analizy sieciowej.....	112
7. DODATKOWE BADANIA DLA OLAPARYBU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z ABIRATERONEM I PREDNIZONEM LUB PREDNIZOLONEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM, OPORNYM NA KASTRACJĘ RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO.....	116
7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA DODATKOWYCH BADAŃ DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI	116
7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z DODATKOWYCH BADAŃ DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI	116

8.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU	124
8.1.	PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU	124
9.	OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE.....	127
9.1.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH	127
10.	DYSKUSJA	129
11.	OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ.....	137
12.	WNIOSKI KOŃCOWE.....	141
13.	BIBLIOGRAFIA.....	143
14.	SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW	152
15.	ANEKS.....	161
15.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	161
15.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	170
15.3.	CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.....	171
15.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	172
15.5.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z DODATKOWYCH BADAŃ.....	194
15.6.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE	227
15.7.	WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU.....	228
15.7.1.	DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU – DANE Z CHPL I KOMUNIKATÓW	228
15.8.	WYNIKI I WNIOSKI Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH.....	247
15.9.	DODATKOWE DANE DO PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO LANG 2023 I META-ANALIZY SIECIOWEJ CHEN i wsp. 2023	269
15.10.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAN KLINICZNYCH (RCT).....	287
15.11.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2.....	289
15.12.	OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	307
15.13.	TABELE POMOCNICZE.....	310
15.14.	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”	316
15.15.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU.....	319

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACTH	ang. <i>Adrenocorticotropic hormone</i> ; Hormon adrenokortykotropowy
AML	ang. <i>Acute myeloid leukemia</i> ; Ostra białaczka szpikowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AR	ang. <i>Androgen receptor</i> ; Receptor androgenowy
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
bd	Brak danych
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> ; Krótki Inwentarz Bólu – krótka forma
BRCA	ang. <i>Breast cancer susceptibility gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CR	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się oceną Technologii Medycznych
CrI	ang. <i>Credibile interval</i> ; Przedział wiarygodności
CRPC	ang. <i>Castration-resistant prostate cancer</i> ; Rak gruczołu krokowego [prostaty] oporny na kastrację
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (opracowane przez <i>National Cancer Institute</i>)
ctDNA	ang. <i>Circulating tumor DNA</i> ; Krążące DNA guza
CYP	Cytochrom
DIC	ang. <i>Deviance information criterion</i> ; Kryterium informacji o odchyleniach
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> ; 5-wymiarowy kwestionariusz do 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-P	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - prostate</i> ;

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Narzędzie do oceny funkcjonowania pacjentów z chorobą nowotworową – rakiem gruczołu krokowego [prostaty]
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	Górna granica normy
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Ryzyko względne
HRD	ang. <i>Homologous recombination deficiency</i> ; Zaburzenia [niedobór] procesu rekombinacji homologicznej
HRR	ang. <i>Homologous recombination repair</i> ; Naprawa DNA metodą rekombinacji homologicznej
HRQoL	ang. <i>Health-related quality of life</i> ; Jakość życia warunkowana stanem zdrowia
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ibPFS	ang. <i>Imaging-based progression-free survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniach obrazowych [lub zgonu]
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
kBq	Kilo Bekerele (jednostka miary aktywności promieniotwórczej)
mCRPC	ang. <i>Metastatic Castration-resistant prostate cancer</i> ; Przerzutowy rak gruczołu krokowego [prostaty] oporny na kastrację
MDS	ang. <i>Myelodysplastic syndrome</i> ; Zespół mielodysplastyczny
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
mHSPC	ang. <i>Metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i> ; Przerzutowy, hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego
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
NC	Niemożliwe do oszacowania/obliczenia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NHA	Leki hormonalne nowej generacji
NMA	ang. <i>Network meta-analysis</i> ; Meta-analiza sieciowa
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
NR	Nie raportowano
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> ;

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	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)
PARPi	ang. <i>Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor</i> ; Inhibitor polimerazy poli(ADP-rybozy)
PCWG	ang. <i>Prostate Cancer Working Group</i> ; Grupa Robocza dot. Raka Prostaty
PFS	ang. <i>Progression free survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu]
PFS2	Czas przeżycia do drugiej progresji choroby [lub zgonu]
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
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> ; Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PSA	ang. <i>Prostate specific antigen</i> ; Swoisty antygen sterczowy [prostaty, gruczołu krokowego]
Ra-223	Dichlorek radu-223
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
RD	ang. <i>Relative difference</i> ; Względna różnica
RMP	ang. Risk Management Plan; Plan Zarządzania Ryzykiem
rPFS	ang. <i>Radiographic progression-free survival</i> ; Przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby [lub zgonu] – przeżycie wolne od progresji choroby ocenianej na podstawie badań radiologicznych
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
TEAE	ang. <i>Treatment emergent adverse events</i> ; Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie 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 prostaty, uzyskany na podstawie kwestionariusza FACT-P
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> ;

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Światowa Organizacja Zdrowia

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 [123]
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.

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg), stosowanego z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w rozpatrywanym wskazaniu w ramach proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.56 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10: C61)” [121].

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 dorośli pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie (zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia z proponowanego zmodyfikowanego programu lekowego B.56 [121]); wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem zarejestrowanym [50];

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [50];

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

- abirateron stosowany z prednizonem lub prednizolonem (w tym placebo dodane do terapii abirateronem stosowanym z prednizonem lub prednizolonem) – komparator podstawowy;
- enzalutamid – komparator dodatkowy;

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej, jakości życia, 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. [124];
- 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 [119], 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 [122] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [123];
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania 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) [nie zidentyfikowano innych badań pierwotnych];

- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników wykorzystano 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 III fazy o akronimie PROpel [1]-[20], oceniające efektywność kliniczną olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w bezpośrednim porównaniu do abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC);
- 2 dodatkowe badania randomizowane II fazy:
 - NCT01972217 [21]-[29] oceniające efektywność kliniczną olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w bezpośrednim porównaniu do abirateronu , stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem;
 - BRCAAWAY [30]-[32] oceniające efektywność kliniczną między innymi olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem, w bezpośrednim porównaniu do abirateronu i prednizonu, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z mutacjami BRCA1, BRCA2 i/lub ATM;
- 1 przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową, Lang 2023/Chen i wsp. 2023 [33] (dostarczony przez Zamawiającego) zawierający porównanie pośrednie olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, względem enzalutamidu w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego;
- 16 pozostałych przeglądów systematycznych, uwzględniających zastosowanie wnioskowanej interwencji, w tym:
 - 9 przeglądów systematycznych z meta-analizą: Wang i wsp. 2021 Schettini i wsp. 2021 [36], Wu i wsp. 2021 [40], Chen i wsp. 2023 [42], Bowling i wsp. 2023 [43], Fallara i wsp. 2023 [44], Luo i wsp. 2023 [46], Maiorano i wsp. 2023 [47], Liu i wsp. 2023 [48], Warli i wsp. 2023 [49];
 - 7 przeglądów systematycznych bez meta-analizy: Yanagisawa i wsp. 2023 [34], Nindra i wsp. 2023 [35], Antonarakis i wsp. 2020 [37], Ratta i wsp. 2020 [38], Tisseverasinghe i wsp. 2023 [39], Yang i wsp. 2023 [41], Posdzich i wsp. 2023 [45];
- 8 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa olaparybu, w tym:
 - 7 dokumentów: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza® [50], streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [51], Planu zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu Lynparza® [52], zalecenia *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) dla produktu leczniczego Lynparza® [53], [54], ulotkę informacyjną dla produktu leczniczego Lynparza® [55] opublikowaną przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA), dane ze zgłoszeń [raportów] o działaniach niepożądanych, zgłaszanych *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [56];
 - 1 przegląd systematyczny Ruiz-Schutz i wsp. 2019 [57].

WYNIKI

Efektywność kliniczna olaparybu stosowanego z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w porównaniu do abirateronu stosowanego z prednizonem lub prednizolonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – wyniki badania PROpel

Do randomizowanego badania III fazy o akronimie PROpel [1]-[20] kwalifikowano dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie przerzutowym rakiem [gruczolakorakiem] gruczołu krokowego, opornym na kastrację (mCRPC), wcześniej nieleczonych z powodu mCRPC, bez przeciwwskazań do leczenia abirateronem.

Pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania przydzielono losowo (w stosunku 1:1) do dwóch grup:

- grupy badanej, w której stosowano olaparyb (w postaci tabletek, 300 mg dwa razy dziennie) w skojarzeniu z abirateronem (1 000 mg, 1x dobę) i prednizonem lub prednizolonem (5 mg, 2x dobę), N=399;
- grupy kontrolnej, w której stosowano abirateron (1 000 mg, 1x dobę) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (5 mg, 2x dobę) oraz placebo imitujące olaparyb, N=397 [1].

Leczenie kontynuowano do obiektywnej progresji choroby ocenianej przez badacza na podstawie wyników badań obrazowych (wg kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* [RECIST] wersji 1.1 dla tkanek miękkich i kryteriów określonych przez *Prostate Cancer Working Group-3* [PCWG-3] dla zmian w kościach), nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu [1].

W ramach badania, przeprowadzono 3 analizy danych [1], [2], [4], [13], [33]:

- pierwotną (pierwszą) analizę uwzględniającą dane zbierane do 30 lipca 2021 roku;
- drugą analizę, uwzględniającą dane zbierane do marca 2022 roku;
- trzecią, finalną analizę, uwzględniającą dane zbierane do 12 października 2022 roku.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był ibPFS (ang. *Imaging-based progression-free survival*) tj. czas przeżycia wolny od progresji choroby w badaniach obrazowych lub zgonu (w zależności, które ze zdarzeń wystąpiło jako pierwsze), w ocenie badacza, **zwany również czasem przeżycia wolnym od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS).**

Skuteczność kliniczna

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiązało się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) i klinicznie:**
 - dłuższym czasem przeżycia wolnym od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS), w czasie pierwotnej analizy danych zbieranych do lipca 2021 roku (zarówno w ocenie badacza jak i ocenie centralnej, przeprowadzonej przez zamaskowanych, niezależnych ekspertów) jak i w momencie analizy przeprowadzonej w marcu 2022 roku (redukcja ryzyka progresji o 33%; wydłużenie mediany rPFS o 8,6 miesiąca) i finalnej w październiku 2022 roku (redukcja ryzyka progresji o 32%); korzyść w zakresie rPFS zaobserwowano we wszystkich wcześniej określonych subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na: status mutacji genów HRR (tj. związanych z naprawą DNA metodą rekombinacji homologicznej), cechy demograficzne czy cechy związane z przebiegiem choroby; największą korzyść ze stosowania olaparybu uzyskano w subpopulacji z mutacjami BRCA;
 - dłuższym czasem przeżycia do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST), (redukcja ryzyka pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej o 34% w czasie finalnej analizy danych z października 2022 r.);

- o niższym ryzykiem drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2) (redukcja ryzyka drugiej progresji choroby lub zgonu o 24% w czasie finalnej analizy danych z października 2022 r.);
- o większą szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (na podstawie wartości OR z 95% CI oszacowanej w referencji; przy czym w analizie przeprowadzonej przez Autorów Analizy wynik znajdował na granicy istotności statystycznej na korzyść olaparybu);
- o większym prawdopodobieństwem uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (NNT=9);
- o większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie na podstawie poziomu swoistego antygenu sterczowego (PSA), definiowanej jako redukcja stężenia PSA o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej (NNT=10) w czasie finalnej analizy danych z października 2022 r.;
- o wydłużeniem mediany czasu do progresji choroby określonej na podstawie wzrostu poziomu PSA w czasie finalnej analizy danych z października 2022 r.;
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie:
 - o przeżycia całkowitego (OS) w czasie analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku jak również w czasie finalnej analizy danych w październiku 2022 roku (redukcja ryzyka zgonu o 19%). Niemniej jednak widoczny był trend na korzyść olaparybu, a w finalnej analizie danych, w grupie badanej **mediana czasu przeżycia całkowitego była o 7,4 miesiąca dłuższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, zatem uzyskany wynik wydaje się być istotny klinicznie;**
 - o jakości życia związanej ze zdrowiem, ocenianej na podstawie całkowitego wyniku w kwestionariuszu FACT-P (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – prostate*) oraz FACT-G (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*) co świadczy o tym, że **korzystny efekt działania olaparybu nie wiązał się z pogorszeniem jakości życia;**
 - o ryzyka konieczności stosowania opioidów;
 - o nasilenia najgorszego odczuwalnego bólu, nasilenia bólu jak również wpływu bólu na codzienne życie/aktywności, na podstawie oceny przeprowadzonej z zastosowaniem Krótkiego Inwentarzu Bólu (BPI-SF);
 - o ryzyka wystąpienia objawowych zdarzeń niepożądanych związanych z układem kostnym;
 - o prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby przez co najmniej 11 tygodni, progresji choroby czy kontroli choroby.

Czas trwania odpowiedzi w grupie leczonej olaparybem był liczbowo dłuższy niż w grupie stosującej placebo, natomiast czas do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie był podobny w obu grupach.

Zestawienie wyników badania PROpel dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=399	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=397	HR/WMD/ różnica/RB/ [95% CI]	Wartość p
Czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji choroby lub zgonu, mediana (miesiące)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1], [8], [10], [11], [12],[18] dojrzałość danych: 49,5% - ocena badacza	24,8	16,6	HR=0,66 [0,54; 0,81]*	<0,001*
	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1], [8], [12] dojrzałość danych: 49,5% - ocena centralna, zamaskowanych, niezależnych ekspertów	27,6	16,4	HR=0,61 [0,49; 0,74]*	<0,05*

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [10], [11], [18] - ocena badacza	25,0	16,4	HR=0,67 [0,56; 0,81]*	<0,0001*
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku [2], [33] - ocena badacza	25,0	16,5	0,68 [0,57; 0,81]	<0,05^
Czas przeżycia całkowitego, mediana (miesiące)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1], [12] dojrzałość danych: 28,6% - ocena badacza	NR	NR	HR=0,86 [0,66; 1,12]*	0,29*
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [4], [10], [11], [18] dojrzałość danych: 40,1% - ocena badacza	bd	bd	HR=0,83 [0,66; 1,03]*	0,1126*
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku [2], [4], [18], dojrzałość danych: 47,9% - ocena badacza [finalna analiza]	42,1 [38,4; NR]	34,7 [31,0; 39,3]	HR=0,81 [0,67; 1,00]*	0,0544*
Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, mediana (miesiące)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1], [12] - ocena badacza	25,0	19,9	HR=0,74 [0,61; 0,90]	<0,05^
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [18] - ocena badacza	bd	bd	HR=0,76 [0,63; 0,90]	0,0032*
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku [2], [18] - ocena badacza [95% CI]	24,6 [21,1; 28,5]	19,4 [17,0; 21,1]	0,76 [0,64; 0,90]	<0,05^
Czas do drugiej progresji choroby lub zgonu, mediana (miesiące)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1], [12] - ocena badacza	NR	NR	HR=0,69 [0,51; 0,94]	<0,05^
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [18] - ocena badacza	bd	bd	HR=0,71 [0,54; 0,94]	0,0189*
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku - ocena badacza [2], [18]	NR	NR	0,76 [0,59; 0,99]	<0,05^
Całkowity wynik w kwestionariuszu FACT-P podczas wszystkich wizyt- zmiana względem wartości wyjściowych, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI]	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku [2], [18], [95% CI]	-5,84 [-7,86; -3,81]	-5,30 [-7,38; -3,22]	Różnica: -0,54 [-3,00, 1,92]	>0,05
Całkowity wynik w kwestionariuszu FACT-G- zmiana względem wartości wyjściowych, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku [18], (SE, SD)	-5,06 (SE=0,766, SD=12,77) N=278	-4,35 (SE=0,787, SD=13,52) N=295	WMD=-0,71 [-2,87; 1,45]	>0,05
Zmiana względem wartości wyjściowych w nasileniu najgorszego bólu w BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) (SD)	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku [18],	-0,09 (0,093)	0,03 (0,099)	Różnica: -0,12 [-0,35; 0,11]	>0,05^
Zmiana względem wartości wyjściowych w nasileniu ciężkości bólu w BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) (SD)		-0,08 (0,071)	-0,02 (0,076)	Różnica: -0,06 [-0,23; 0,12]*	>0,05^

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zmiana względem wartości wyjściowych w ocenie wpływu bólu na codzienne życie BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) (SD)		0,01 (0,074)	0,13 (0,079)	Różnica: -0,12 [-0,31; 0,06]*	<0,05^
Obiektywna odpowiedź na leczenie#, n/N (%)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1]	94 (58,4%)	77 (48,1%)	OR=1,60 [1,02; 2,53]* RB=1,21 [0,99; 1,50]^	<0,05* >0,05^
Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)		7 (4,3%)	10 (6,3%)	RB=0,70 [0,28; 1,72]^	>0,05^
Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)		87 (54,0%)	67 (41,9%)	RB=1,29 [1,03; 1,63]^	<0,05^
Wskaźnik kontroli choroby, n (%) \$		132 (82,0%)	121 (75,6%)	RB=1,08 [0,97; 1,22]	>0,05^
Potwierdzona odpowiedź na leczenie na podstawie poziomu PSA (tj. redukcja PSA o ≥50% względem wartości wyjściowej), n/N (%)	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [14]	315/397 (79,3%)	274/396 (69,2%)	RB=1,15 [1,06; 1,25]	<0,05^
Czas do progresji choroby określonej na podstawie poziomu PSA, mediana [miesiące]		24,18 [18,53; 29,74] N=399	12,02 [10,97; 13,83] N=397	HR=0,57 [0,47; 0,69]	<0,05^

bd - brak danych; BPI-SF – Krótki Inwentarz Bólu (krótka forma); FACT-P – Kwestionariusz do oceny jakości życia i funkcjonowania pacjentów z chorobą nowotworową – rakiem prostaty [gruczołu krokowego]; NR – nie osiągnięto/nie raportowano; PSA – swoisty antygen sterczowy; *wartości podane w referencji. ^wartość oszacowana przez Autorów Analizy. #definiowana jako całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie; \$ Wskaźnik kontroli choroby po 24 tygodniach zdefiniowano jako najlepszą uzyskaną odpowiedź będącą całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie i pozostawanie w badaniu bez progresji po 23 tygodniach lub z czasem trwania stabilnej choroby wynoszącym co najmniej 23 tygodnie po randomizacji (24 tygodnie minus 1 tydzień, aby umożliwić wczesną ocenę w oknie czasowym, w którym prowadzono ocenę).

Profil bezpieczeństwa

Do najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) w grupie leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem należały: niedokrwistość, zmęczenie/osłabienie i nudności [1], [2].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:
 - zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia (NNH=7);
 - zdarzeń niepożądanych 3 stopnia nasilenia (NNH=14);
 - zdarzeń niepożądanych 4 stopnia nasilenia (NNH=25);
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania (interruption) stosowania olaparybu lub placebo (NNH=4) bądź abirateronu (NNH=8);
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki olaparybu lub placebo (NNH=6);
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania (ang. interruption) stosowania olaparybu lub placebo (NNH=11);

- ciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=11);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii (NNH=14);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania terapii/redukcji/modyfikacji dawkowania (NNH=7);
- zdarzeń niepożądanych związanych z COVID-19 (NNH=16);
- zatorowości płucnej (NNH=19);
- istotnie statystycznie niższym ryzykiem ($p < 0,05$) wystąpienia zdarzeń niepożądanych 1-2 stopnia nasilenia (NNT=10);
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
 - zdarzeń niepożądanych 5 stopnia nasilenia (tj. zakończonych zgonem), w tym zgonów związanych z zastosowanym leczeniem;
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki abirateronu, jak również do zaprzestania (ang. interruption) stosowania abirateronu;
 - zespołu mielodysplastycznego;
 - nowego pierwotnego nowotworu;
 - zakrzepicy żył głębokich;

w czasie finalnej analizy danych, zbieranych do października 2022 roku.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia:
 - anemii (NNH=3);
 - zmęczenia lub osłabienia (NNH=11);
 - nudności (NNH=6);
 - biegunki (NNH=10);
 - obniżenia apetytu (NNH=11);
 - wymiotów (NNH=16);
 - zawrotów głowy (NNH=18);
 - żylnych zatorowych i zakrzepowych zdarzeń niepożądanych (NNH=22);
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia:
 - bólu pleców;
 - zaparcie;
 - nadciśnienia;
 - bólu stawów;
 - COVID-19;
 - obrzęku obwodowego;
 - infekcji dróg moczowych;
 - kaszlu;
 - uderzeń gorąca;
 - zdarzeń niepożądanych związanych z niewydolnością serca;
 - tętnicznych zatorowych i zakrzepowych zdarzeń niepożądanych;

w czasie finalnej analizy danych, zbieranych do października 2022 roku.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zestawienie kluczowych wyników z zakresu bezpieczeństwa stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (finalna analiza danych z października 2022 roku [2], [18], [33]).

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=398	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=396	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNH [95% CI]^
Dane zbierane do października 2022 roku [33]					
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	389 (98%)	380 (96%)	1,02 [0,99; 1,05]	>0,05	-
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane 1-2 stopnia nasilenia	167 (42%)	209 (53%)	0,80 [0,68; 0,92]	<0,05	NNT=10 [6; 26]
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane 3 stopnia nasilenia	164 (41%)	135 (34%)	1,21 [1,01; 1,45]	<0,05	NNH=14 [7; 269]
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane 4 stopnia nasilenia	32 (8%)	16 (4%)	1,99 [1,12; 3,54]	<0,05	NNH=25 [13; 141]
Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia	222 (55,8%^)	171 (43,2%^)	1,29 [1,12; 1,49]	<0,05	NNH=7 [5; 17]
Ciężkie zdarzenia niepożądane	161 (40,5%^)	126 (31,8%^)	1,27 [1,06; 1,53]	<0,05	NNH=11 [6; 51]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	71 (17,8%^)	43 (10,9%^)	1,64 [1,16; 2,34]	<0,05	NNH=14 [8; 47]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wstrzymania terapii/redukcji/modyfikacji dawkowania	112 (28,1%^)	56 (14,1%^)	1,99 [1,49; 2,66]	<0,05	NNH=7 [5; 11]
Zdarzenia niepożądane prowadzące przerwania (ang. interruption) stosowania olaparybu lub placebo	195 (49%)	112 (28%)	1,73 [1,44; 2,09]	<0,05	NNH=4 [3; 7]
Zdarzenia niepożądane prowadzące przerwania (ang. interruption) stosowania abirateronu	145 (49%)	95 (24%)	1,52 [1,22; 1,89]	<0,05	NNH=8 [5; 16]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki olaparybu lub placebo	90 (23%)	24 (6%)	3,73 [2,45; 5,72]	<0,05	NNH=6 [4; 8]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki abirateronu	10 (3%)	17 (4%)	0,59 [0,28; 1,24]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem	26 (7%)	20 (5%)	1,29 [0,74; 2,26]	>0,05	-
Zgony związane z leczeniem	0 (%)	1 (<1%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,79]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji. TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*). Pacjenci byli liczeni raz dla każdego rodzaju zdarzenia niepożądanego i byli zgłaszani niezależnie od oceny związku przyczynowego dokonanej przez badaczy. Uwzględniono zdarzenia niepożądane, których początek lub nasilenie wystąpiło w dniu lub po dacie podania pierwszej dawki i do 30 dni włącznie po przerwaniu randomizowanego leczenia.

Efektywność kliniczna olaparybu stosowanego z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w porównaniu z enzalutamidem, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – wyniki meta-analizy sieciowej

Nie zidentyfikowano badań randomizowanych, jak również wiarygodnych badań nierandomizowanych dedykowanych bezpośredniemu porównaniu interwencji wnioskowanej, tj. olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem komparatora dodatkowego, tj. enzalutamidu, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki pozostałych badań dla olaparybu

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne II fazy:

- podwójnie zaślepione badanie NCT01972217 [21]-[29] oceniające efektywność kliniczną olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w bezpośrednim porównaniu do abirateronu, stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem z powodu mCRPC (w badaniu przeprowadzono fazę run-in w celu ustalenia odpowiedniej i bezpiecznej dawki olaparybu przed randomizowaną fazą leczenia);
- otwarte badanie BRCAAWAY [30]-[32] oceniające efektywność kliniczną między innymi olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem, w bezpośrednim porównaniu do abirateronu i prednizonu a także do olaparybu stosowanego w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z mutacjami BRCA1, BRCA2 i/lub ATM (częściowo opublikowane, opisane jedynie na podstawie abstraktu konferencyjnego).

Badanie NCT01972217 [21]-[29] (faza randomizowana)

W okresie od listopada 2014 roku do lipca 2015 roku, łącznie 142 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania przydzielonych zostało losowo (w stosunku 1:1) do dwóch grup:

- grupy badanej, w której stosowano olaparyb (w postaci tabletek, 300 mg dwa razy dziennie) w skojarzeniu z abirateronem (1000 mg, 1x dobę) i prednizonem lub prednizolonem (5 mg, 2x dobę), N=71;
- grupy kontrolnej, w której stosowano w skojarzeniu z abirateronem (1000 mg, 1x dobę) i prednizonem lub prednizolonem (5 mg, 2x dobę) oraz placebo imitujące olaparyb N=71 [21].

Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub braku korzyści klinicznej (w ocenie badacza); pacjentom pozwolono przerwać podawanie olaparybu, placebo lub abirateronu indywidualnie według uznania badacza. **Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu** był czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS) w ocenie badacza [21].

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujących wcześniej docetaksel, wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$):
 - dłuższym czasem wolnym od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (o 5,6 miesiąca; redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu o 35%); trend na korzyść olaparybu wykazano we wszystkich subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status mutacji HRR;
 - większym prawdopodobieństwem uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie w postaci stabilizacji choroby (NNT=4);
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie:
 - czasu do drugiej progresji choroby lub zgonu, widoczny był jednakże wyraźny trend na korzyść grupy leczonej olaparybem (wydłużenie czasu do drugiej progresji choroby lub zgonu o 4,8 miesiąca);
 - czasu do zgonu (tj. przeżycia całkowitego) w tym ryzyka wystąpienia zgonu, widoczny był jednakże trend na korzyść grupy leczonej olaparybem (wydłużenie czasu do zgonu o 1,9 miesiąca);
 - czasu do pierwszej i drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu; widoczny był jednakże trend na korzyść grupy leczonej olaparybem (wydłużenie czasu o kolejno 3,8 miesiąca i 1,6 miesiąca);
 - prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, w tym całkowitej odpowiedzi na leczenie czy odpowiedzi na leczenie określonej na podstawie redukcji poziomu PSA;
 - jakości życia związanej ze zdrowiem ocenianej w kwestionariuszu FACT-P (w tym FACT-P TOI) jak prawdopodobieństwa istotnego klinicznie pogorszenia lub poprawy jakości życia ocenianej w kwestionariuszu FACT-P;
 - nasileniu bólu ocenianego w BPI-SF, w tym najgorszego bólu, bólu kostnego, ciężkości bólu, wpływu bólu na codzienne funkcjonowanie jak również czasu do pogorszenia nasilenia bólu.

Zestawienie wyników badania NCT01972217 dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – populacja ogólna, dane zbierane do września 2017 roku (finalna analiza) [21]-[29].

Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=71	HR*/RR^/ RB^ [95% CI]	Wartość p
Czas wolny do radiologicznej progresji choroby lub zgonu, mediana (miesiące) [95% CI]	13,8 [10,8; 20,4], N=71	8,2 [5,5; 9,5], N=71	HR=0,65 [0,44; 0,97]	0,034*
Czas wolny do drugiej progresji choroby lub zgonu, mediana (miesiące) [95% CI]	23,3 [17,4; NR]	18,5 [16,1; 23,8]	HR=0,79 [0,51; 1,21]	0,28*
Przeżycie całkowite - czas do zgonu, mediana (miesiące) [95% CI]	22,7 [17,4; 29,4]	20,9 [17,6; 26,3]	HR=0,91 [0,60; 1,38]	>0,66*
Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, mediana (miesiące) [95% CI]	13,5 [11,1; 17,2]	9,7 [7,3; 12,9]	HR=0,78 [0,54; 1,13]	0,19 (nominalne) *

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=71	HR*/RR^/ RB^ [95% CI]	Wartość p
Czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, mediana (miesiące) [95% CI]	19,6 [16,5; 25,1]	18,0 [16,9; 20,6]	HR=0,81 [0,55; 1,20]	0,29 (nominalne) *
Pacjenci z ogólną obiektywną odpowiedzią na leczenie, n (%)	9 (27%)	12 (32%)	OR=0,81 [0,28; 2,26] RB=0,86 [0,42; 1,75]	0,628 (nominalne) >0,05^
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Pacjenci z najlepszą uzyskaną odpowiedzią na leczenie w postaci stabilizacji choroby, n (%)	16 (48%)	8 (21%)	RB=2,30 [1,17; 4,71]	<0,05^ NNT=4 [3; 20]
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie określoną na podstawie redukcji poziomu PSA, n/N (%)	34/71 (48%)	30/71 (42%)	RB=1,13 [0,79; 1,64]	<0,05^
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana (miesiące) [IQR]	17,8 [8,3-NC]	12,1 [6,6; NC]	bd	-
Skorygowana zmiana względem wartości wyjściowych w FACT-P TOI podczas wszystkich wizyt, średnia [95% CI]	0,10 [-2,50; 2,71]	-1,20 [-4,15; 1,74]	Różnica: 1,30 [-2,70; 5,30]*	0,52*
Skorygowana zmiana względem wartości wyjściowych w całkowitym wyniku FACT-P podczas wszystkich wizyt, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] – analiza <i>post-hoc</i>	-0,60 [-4,17; 2,95]	-2,09 [-6,13; 1,97]	Różnica: 1,48 [-3,96; 6,92]*	0,59*
Zmiana względem wartości wyjściowych w nasileniu najgorszego bólu w BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	bd	bd	Różnica: Tydzień 72: -1,13 [-2,79; 1,13] Tydzień 96: 1,89 [-1,80; 5,58]	>0,05 dla wszystkich punktów czasowych^
Zmiana względem wartości wyjściowych w nasileniu ciężkości bólu w BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	bd	bd	Różnica: Tydzień 72: -0,60 [-1,88; 0,68] Tydzień 96: 1,17 [-1,50; 3,85]	>0,05 dla wszystkich punktów czasowych^
Zmiana względem wartości wyjściowych w ocenie wpływu bólu na codzienne życie BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	bd	bd	Różnica: Tydzień 72: -1,53 [-3,31; 0,25] Tydzień 96: 0,34 [-1,78; 2,46]	>0,05 dla wszystkich punktów czasowych^

*wartości podane w referencji. ^wartości obliczone przez Autorów Analizy. BPI-SF – Krótki Inwentarz Bólu (krótka forma) bd – brak danych; IQR – rozstęp międzykwartyłowy; NR – nie osiągnięto, PSA – swoisty antygen sterczowy.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujących wcześniej docetaksel, wiązało się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:
 - zdarzeń niepożądanych o 1-2 stopniu nasilenia, zdarzeń niepożądanych 3 stopnia nasilenia, zdarzeń niepożądanych 5 stopnia nasilenia (tj. zakończonych zgonem);

- następujących zdarzeń niepożądanych o 3 stopniu nasilenia: nudności, bólu pleców, zmęczenia, osłabienia, wymiotów, obniżenia apetytu, biegunki, duszności, kaszlu, bólu kości, infekcji dróg moczowych, bólu stawów, neutropenii, hipokaliemii, zapalenia płuc, mięśniowo-szkieletowego bólu klatki piersiowej;
- następujących zdarzeń niepożądanych o 4 stopniu nasilenia: niedokrwistości i zapalenia płuc;
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym ryzykiem wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (NNH=7);
 - zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia (NNH=3);
 - zdarzeń niepożądanych 4 stopnia nasilenia (NNH=14);
 - nieciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=6);
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=6), w tym związanych z zastosowanym leczeniem (NNH=11) czy ciężkich sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (NNH=11);
 - wstrzymania dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych (NNH=4), redukcji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych (NNH=5) czy przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (NNH=5);
 - następujących zdarzeń niepożądanych o 3 stopniu nasilenia: niedokrwistości (NNH=5) i zawału mięśnia sercowego (NNH=17);

w czasie analizy danych we wrześniu 2017 roku.

Zestawienie wyników badania NCT01972217 dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących profilu bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetaksem – populacja ogólna, dane zbierane do września 2017 roku (finalna analiza) [21].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb + abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=71	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	66 (93%)	57 (80%)	1,16 [1,02; 1,35]	<0,05	NNH=7 [4; 64]
Zdarzenia niepożądane 1-2 stopnia nasilenia	28 (39%)	37 (52%)	0,76 [0,52; 1,08]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia	38 (54%)	20 (28%)	1,90 [1,25; 2,95]	<0,05	NNH=3 [2; 10]
Zdarzenia niepożądane 3 stopnia nasilenia	29 (41%)	19 (27%)	1,53 [0,96; 2,47]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane 4 stopnia nasilenia	5 (7%)	0 (0%)	Peto OR=7,83 [1,32; 46,38]	<0,05	NNH=14 [6; 59]
Zdarzenia niepożądane 5 stopnia nasilenia (tj. zakończone zgonem)	4 (6%)	1 (1%)	4,00 [0,62; 26,30]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	24 (34%)	13 (18%)	1,85 [1,04; 3,33]	<0,05	NNH=6 [3; 98]
Nieciężkie zdarzenia niepożądane	63 (88,7%)	52 (73,2%)	RR=1,21 [1,03; 1,45]	<0,05	NNH=6 [3; 37]
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	7 (10%)	1 (1%)	7,00 [1,17; 43,11]	<0,05	NNH=11 [5; 93]
Ciężkie sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane	7 (10%)	1 (1%)	7,00 [1,17; 43,11]	<0,05	NNH=11 [5; 93]
Wstrzymanie dawkowania olaparybu lub placebo z powodu zdarzeń niepożądanych	24 (34%)	9 (13%)	2,68 [1,37; 5,32]	<0,05	NNH=4 [2; 13]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb + abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=71	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
Redukcja dawki olaparybu lub placebo z powodu zdarzeń niepożądanych	13 (18%)	0 (0%)	Peto OR=8,90 [2,86; 27,73]	<0,05	NNH=5 [3; 9]
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	21 (30%)	7 (10%)	3,00 [1,41; 6,56]	<0,05	NNH=5 [3; 14]

^wartości obliczone przez Autorów analizy.

Badanie BRCAAWAY [30]-[32]

Pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania przydzielonych zostało losowo (w stosunku 1:1) do trzech grup:

- grupy badanej I, leczonej abirateron (1000 mg, 1x dobę) + prednizon (5 mg, 2x dobę), N=17;
- grupy badanej II, stosującej olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg 2x dobę przez 28 dni, w cyklach 28-dniowych, N=17;
- grupy badanej III, stosującej olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg 2x dobę przez 28 dni, w cyklach 28-dniowych + abirateron (1000 mg, 1x dobę) + prednizon (5 mg, 2x dobę), N=19.

Wszystkie ww. terapie były stosowane w ramach I linii leczenia mCRPC, a pacjenci leczeni pojedynczym lekiem (w grupach I i II) mogli być przestawieni na terapię stosowaną w drugiej równoległej leczonej grupie chorych, w przypadku progresji choroby.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z mutacjami BRCA i/lub ATM wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższym czasem wolnym od obiektywnej progresji choroby;
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania niewykrywalnego poziomu PSA jak również redukcji poziomu PSA $\geq 50\%$, niemniej jednak widoczny był trend na korzyść grupy leczonej olaparybem.

Odsetek pacjentów bez progresji choroby w 12 miesiącu terapii był ponad dwukrotnie wyższy w grupie leczonej olaparybem w porównaniu z grupą niestosującą olaparybu.

Zestawienie wyników badania BRCAAWAY [30]-[32] dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z mutacjami BRCA i/lub ATM.

Punkt końcowy	Grupa badana III Olaparyb +abirateron +prednizon, N=19	Grupa badana I abirateron +prednizon, N=17	HR^/RB* [95% CI]	Wartość p
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), mediana [95% CI] (miesiące)	NR [23,8; NA]	11,0 [7,4; NA]	HR=0,19 [0,06; 0,61]	<0,05^
Odsetek pacjentów wolnych od progresji po 12 miesiącach, n [95% CI]	95% [0,85; 1,0]	42% [0,22; 0,80]	-	-
Pacjenci z redukcją poziomu PSA $\geq 50\%$, n (%)	16* (85%)	13* (79%)	RB=1,10 [0,77; 1,64]	>0,05^
Nadir poziomu PSA, mediana [95% CI] (ng/ml)	0,50 [0,10; 2,13]	2,17 [0,44;	-	-

*wartości podane w referencji. ^wartości obliczone przez Autorów Analizy (dla porównania grupy III z grupą I). NA – niemożliwe do oszacowania, NR – nie osiągnięto, PSA – swoisty antygen sterczowy.

Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych badań dodatkowych są zbieżne z wynikami badania PROpel.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa olaparybu

Olaparyb jest preparatem ogólnie dobrze tolerowanym, a zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie leczenia są najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilone (stopień 1. lub 2.), i 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, z zaburzeniami procesu naprawy DNA drogą rekombinacji homologicznej (HRR) jak również bez tego typu zaburzeń [50], [51], [52], [55]. W przypadku stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem (i prednizonem lub prednizolonem) zdarzenia niepożądane doprowadziły do definitywnego zakończenia leczenia olaparybem/abirateronem i placebo/abirateronem odpowiednio u 19,0% i 8,8% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki to: niedokrwistość, nudności, uczucie zmęczenia/astenia i neutropenia. Z kolei do działań niepożądanych najczęściej prowadzących do definitywnego zakończenia leczenia zaliczała się niedokrwistość [50].

Uwzględniając dane z zakresu dodatkowej oceny 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. W przypadku stosowania olaparybu w terapii skojarzonej, ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych może być wyższe, co wynika z faktu nakładania się toksyczności jednocześnie stosowanych preparatów, zatem należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem bezpieczeństwa. Znamienne korzyści kliniczne wynikające z terapii olaparybem, w postaci przede wszystkim wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, przekładają się na opóźnienie konieczności rozpoczęcia kolejnej linii leczenia i przewyższają ryzyko wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych.

Wyniki przeglądów systematycznych

We wszystkich zidentyfikowanych przeglądach systematycznych [34]-[49] uwzględniono wyniki badania PROpel [1]-[20] i/lub badania NCT01972217 [21]-[29], w których porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii olaparybem stosowanym z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych są spójne z wynikami analizy klinicznej, i wskazują że olaparyb stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, stanowi skuteczną i obiecującą opcję leczenia zarówno pierwszej linii przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, jak również po wcześniejszym leczeniu docetakselem [34]-[40]. Dodanie olaparybu do terapii abirateronem i kortykosterydem istotnie wydłuża przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby lub zgonu a ponadto obserwowany jest trend wskazujący na wydłużenie przeżycia całkowitego. Obserwowane korzyści kliniczne ze stosowania rozpatrywanej interwencji są widoczne niezależnie od statusu mutacji BRCA czy HRR. Do najczęściej obserwowanych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych podczas terapii olaparybem należą: nudności, wymioty, zmęczenie, obniżenie apetytu, zaparcia, natomiast do hematologicznych - niedokrwistość [35], [38], [43], [46], [47], [49] co jest ogólnie spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa inhibitorów PARP [35], [38], [43], [46], [47], [49].

Wnioski z analizy klinicznej:

Przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego jest chorobą nieuleczalną. Wraz z kolejnymi nawrotami choroby, z czasem wyczerpują się opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania w kolejnych liniach leczenia oraz zmniejszają możliwości osiągnięcia zadowalającej na nie odpowiedzi. Osiągnięcie i utrzymanie długoterminowej remisji choroby już od pierwszej linii leczenia jest więc kluczową, niezaspokojoną potrzebą pacjentów.

Olaparyb jest pierwszym w swojej klasie lekiem należącym do grupy inhibitorów PARP [polimerazy poli(ADP)-rybozy], zarejestrowanym w wielu wskazaniach, w tym między innymi w leczeniu raka gruczołu krokowego. 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. Enzym PARP ponadto uczestniczy w pozytywnej koregulacji szlaku sygnałowego receptora androgenowego (ang. *androgen receptor*, AR), co prowadzi do większej supresji genu docelowego dla AR, gdy szlaki sygnałowe PARP/AR zostają jednocześnie zahamowane. Leczenie lekami hormonalnymi z grupy nowej (następnej) generacji powodowało w badaniach nieklinicznych zwiększoną wrażliwość na inhibitory PARP w mechanizmach niegenetycznych, co stanowiło podstawę do przeprowadzenia badań klinicznych w celu oceny efektów stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem. Wyniki badań klinicznych potwierdziły opisany powyżej synergistyczny efekt działania olaparybu z abirateronem.

Terapia skojarzona olaparybem z abirateronem (i prednizonem lub prednizolonem) stosowanym w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację, w porównaniu z abirateronem stosowanym w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) wiąże się ze wzrostem skuteczności poprzez istotne wydłużenie czasu przeżycia bez radiologicznej progresji choroby, czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, czasu do drugiej progresji choroby a także z wyraźnym trendem w kierunku wydłużenia przeżycia całkowitego (o ponad pół roku). Pomimo, że profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji jest mniej korzystny od komparatora (abirateronu stosowanego z prednizonem lub prednizolonem), to bezpieczeństwo i tolerancja terapii olaparybem i abirateronem są zgodne ze znanymi profilami bezpieczeństwa poszczególnych leków, a pozytywne efekty kliniczne nie wiążą się z pogorszeniem jakości życia związanej ze zdrowiem, w tym nasilenia bólu.



Biorąc pod uwagę szczególnie niekorzystne rokowanie w przypadku mCRPC oraz fakt, że zapewnienie skuteczniejszego leczenia na jak najwcześniejszym etapie leczenia może potencjalnie prowadzić do największych długoterminowych korzyści dla pacjentów, refundacja olaparybu we wnioskowanej populacji pacjentów pozwoliłaby więc na dostęp do efektywnej terapii, poprawiającej wskaźniki przeżycia.

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) stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg), stosowanego z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w rozpatrywanym wskazaniu w ramach proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.56 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10: C61)” [121].

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” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [119] a także w oparciu o Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku [123].

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 [119] 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]. 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. Pierwotne wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych dla interwencji wnioskowanej przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniu 17 kwietnia 2023 roku, natomiast aktualizację przeszukania przeprowadzono 15 stycznia 2024. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, 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 (██████████). 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 17 kwietnia 2023 roku (pierwotne przeszukanie baz), natomiast aktualizację przeszukania przeprowadzono 15 stycznia 2024. 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 dorośli pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie, zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia do proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.56 [121];
- **(I) interwencję wnioskowaną, (ang. *intervention*),** którą stanowi podanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [50], tj. 300 mg/2x dobę;
- **(C) komparator - (ang. *comparison*),** czyli interwencję alternatywną stosowaną w analizowanym wskazaniu), który stanowi:
 - abirateron stosowany z prednizonem lub prednizolonem (w tym placebo dodane do terapii abirateronem stosowanym z prednizonem lub prednizolonem) – komparator podstawowy;
 - enzalutamid – komparator dodatkowy;
- **(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, opisy/ serie przypadków);
 - badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów, danych z rejestrów badań klinicznych;
 - badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim;
 - badania przeprowadzone na ludziach.

Kryteria włączenia opracowań wtórnych

- **(P) populacja pacjentów** (ang. *population*) - dorośli pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, przy czym dopuszczano włączenie przeglądów systematycznych uwzględniających szerszą populację pacjentów, 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) [50], w skojarzeniu z abirateronem (i prednizonem lub prednizolonem);
- **(C) komparatory/ refundowane technologie opcjonalne** (ang. *comparison*):
 - abirateron stosowany z prednizonem lub prednizolonem (w tym placebo dodane do terapii abirateronem stosowanym z prednizonem lub prednizolonem);
 - enzalutamid.

Dopuszczano włączenie opracowań uwzględniających badania jednoramienne dla wnioskowanej interwencji.

- **(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-analizy lub raporty HTA;
 - 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 przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego;
 - w leczeniu przerzutowego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, a także w innych wskazaniach (m.in. leczeniu raka piersi czy jajnika), ale wyniki przedstawiano łącznie dla różnych wskazań;
 - w leczeniu innym niż skojarzone z abirateronem (i prednizonem lub prednizolonem);
 - w populacji pacjentów 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.

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. niezależnie od wskazania). 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 pozostałych, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

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

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz tytuły i abstrakty badań, na podstawie których opracowano listę publikacji wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji publikacji z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTOWANE]. 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 [REDAKTOWANE]). 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 99%), 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 [119].

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 [119], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [127] 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.) [127].

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 [127].

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 [119], [122]. 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*) [122].

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 [153].

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 [119]. 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. 15.13. Tabele pomocnicze).

2.7.3. WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA WYNIKÓW

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

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

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

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

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

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

- o 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. Zaokrąglenia parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół [125].

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. PORÓWNANIE POŚREDNIE

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) interencji wnioskowanej względem komparatorów, planowano posłużyć się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora [141]-[145].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [142] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [144]-[146].

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.

Planowano przeprowadzenie wykonania porównania pośredniego w oparciu o model Buchera bądź meta-analizę sieciową.

Model Buchera

W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C wykorzystywane są dane z porównań bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W obliczeniach stosuje się następujące przekształcenia:

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

, gdzie:

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

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

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

$var(E_{i/j})$ $var(E_{i/j})$ - to wariancja wypadkowej efekty klinicznej 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) uwzględnia się transformację logarytmiczną, tj. zlogarytmowane wartości parametrów efektywności ($E_{i/j}$ z powyższego wzoru).

Meta-analiza sieciowa

Metaanaliza sieciowa (ang. *network metaanalysis*, NMA) lub porównanie o mieszanej strukturze dowodów (ang. *mixed treatment comparison*, MTC) są terminami często stosowanymi zamiennie, odnoszącymi się do sytuacji wymagających jednoczesnego porównania trzech lub więcej interwencji [162].

W NMA/MTC przed przystąpieniem do analizy danych należy z dostępnych badań randomizowanych dotyczących stosowania interesujących nas interwencji, w określonym wskazaniu klinicznym, stworzyć sieć pokazującą, dla których interwencji dostępne są porównania bezpośrednie, a dla których jedynie pośrednie. W sieci takiej każdy „węzeł” oznacza analizowaną interwencję, a każda linia pomiędzy węzłami reprezentuje bezpośrednie porównanie między interwencjami. Wiarygodność wnioskowania na podstawie metaanalizy sieciowej jest tym większa im więcej porównań bezpośrednich znajduje się w sieci; zaleca się przeprowadzenie porównania mieszanego/sieciowego metodą Bayesa lub metaanalizy sieciowej metodą Lumley’a [162].

Porównanie pośrednie oparte na opracowaniach wtórnych

W przypadku zidentyfikowania wiarygodnych i aktualnych opracowań wtórnych, opartych na przeglądzie systematycznym, zawierających porównanie pośrednie (proste i/lub sieciowe) analizowanej interwencji i komparatora/komparatorów, **dopuszczono możliwość ich wykorzystania w niniejszej Analizie klinicznej i odstąpienia od przeprowadzenia własnego, oddzielnego porównania pośredniego.**

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego) 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. [124].

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.56 [121] stanowią dorośli pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.

Rak gruczołu krokowego (zwany inaczej rakiem prostaty, rakiem stercza) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego [147].

W trakcie długotrwałego leczenia hormonalnego uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej **zwykle rozwija się rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ang. *castration-resistant prostate cancer; CRPC*)**. Rak ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi ≤ 50 ng/ml (lub 1,7 nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie:

- wyników badań laboratoryjnych – trzy następujące po sobie wzrosty stężenia antygenu gruczołu krokowego [sterczowego] (ang. *prostate-specific antigen; PSA*) mierzonego w odstępach min. 1 tygodnia, z dwoma wzrostami stężenia o co najmniej 50% ponad nadir (wartość wyjściową), gdzie $PSA > 2$ ng/ml lub
- badań radiologicznych – pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) [153], [147], [148].

Szacuje się, że w ciągu 5 lat od rozpoznania u 10-20% pacjentów rozwinię się rak gruczołu krokowego oporny na kastrację [149], [150], [151]. Rokowanie w tej grupie chorych jest szczególnie niekorzystne, i pomimo wprowadzenia nowych opcji leczenia (w tym nowych leków hormonalnych) **u pacjentów z przerzutowym CRPC (mCRPC) otrzymujących leczenie pierwszej linii mediana rzeczywistego czasu do progresji wynosi tylko 9,6, 10,3 i 7,6 miesiąca odpowiednio dla abirateronu, enzalutamidu i docetakselu** [152].

Rak gruczołu krokowego (C61 – nowotwór złośliwy gruczołu krokowego) **jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce**, w 2020 roku odpowiadającym za 19,6% zachorowań w tej grupie (14 244 przypadki w 2020 roku, współczynnik zapadalności standaryzowany względem wieku w populacji światowej (ASW): 38,7/100 000 osób, współczynnik zapadalności standaryzowany względem populacji europejskiej z 2013 roku: 91,7/100 000 osób), **stanowiąc drugą, po raku płuca przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce** [130], [133]. W ciągu ostatnich 20 lat notowany jest sukcesywny wzrost rozpoznania raka gruczołu krokowego. Zgodnie z raportem Fundacji „Eksperci dla Zdrowia”, w Polsce 2017 roku liczba pacjentów z tym nowotworem złośliwym wynosiła ponad 118 tys. chorych [133], z kolei na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [134], [135], liczba pacjentów z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego (C61) w 2021 roku wynosiła 150 374 chorych.

Wraz z wzrostem liczby zachorowań i wprowadzania nowych opcji leczenia, w 2022 roku liczba pacjentów leczonych dowolnym lekiem w programie lekowym B.56 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10: C61)”, na podstawie danych z Uchwały Rady NFZ, wynosiła 5 135, zatem była niemal 4-krotnie wyższa niż w roku 2017 [132].

Pacjenci z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację mają szczególnie niekorzystne wskaźniki przeżycia. Wraz z kolejnymi liniami terapii czas przeżycia wolny od progresji choroby ulega skróceniu. Wprowadzanie do lecznictwa nowoczesnych terapii poprawia rokowania pacjentów, zatem niezwykle ważne jest szybkie wdrażanie skutecznych metod leczenia i ciągłe udoskonalanie postępowania terapeutycznego.

(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) [50], tj. 300 mg/2x dobę.

Gdy produkt Lynparza® jest stosowany w skojarzeniu z abirateronem w leczeniu pacjentów z przerzutowym CRPC, dawka abirateronu wynosi 1000 mg doustnie raz na dobę. Abirateron należy podawać z prednizonem lub prednizolonem w dawce 5 mg doustnie dwa razy na dobę. Należy zapoznać się z pełną informacją o produkcie dotyczącą abirateronu [50].

Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, gdy produkt leczniczy Lynparza® jest stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem. Leczenie analogiem gonadoliberyny (GnRH) należy

kontynuować podczas leczenia u wszystkich pacjentów; alternatywnie, pacjenci powinni poddać się wcześniej obustronnej orchidektomii [50].

Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanymi mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. *poly-ADP-ribose polymerase*, PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach *in vitro* oraz wzrost guzów *in vivo*, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami lub nowymi lekami hormonalnymi (ang. *new hormonal agents*, NHA). Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a 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 jest zablokowany na DNA, co blokuje 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 takich jak 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 (ang. *non-homologous end joining*, NHEJ), 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. [50].

W badaniach nieklinicznych na modelach raka gruczołu krokowego zgłoszono występowanie połączonego działania przeciwnowotworowego, gdy inhibitory PARP i leki hormonalne następnej generacji były podawane razem. Enzym PARP uczestniczy w pozytywnej koregulacji szlaku sygnałowego receptora androgenowego (ang. *androgen receptor*, AR), co prowadzi do większej supresji genu docelowego dla AR, gdy szlaki sygnałowe PARP/AR zostają jednocześnie zahamowane. W innych badaniach nieklinicznych stwierdzono, że leczenie lekami z grupy NHA hamuje transkrypcję niektórych genów HRR, wywołując tym samym niedobór HRR i zwiększoną wrażliwość na inhibitory PARP w mechanizmach niegenetycznych [50].

Dawkowanie olaparybu w zmodyfikowanym programie lekowym B.56 [121] jest zgodne z ChPL Lynparza® [50].

Abirateron, zaliczany do nowych leków hormonalnych, pod względem mechanizmu działania, wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17, który jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17 α -hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Abirateron zmniejsza stężenie testosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach, i powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów. Jednoczesne podawanie kortykosteroidu (np. prednizonu lub prednizolonu) hamuje wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), co skutkuje zmniejszeniem częstości i nasilenia tych działań niepożądanych [157].

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

- abirateron stosowany z prednizonem lub prednizolonem (w tym placebo dodane do terapii abirateronem stosowanym z prednizonem lub prednizolonem) – komparator podstawowy;
- enzalutamid – komparator dodatkowy.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej [137], [138], [139], [140], [151], (poza olaparybem), opcjami zalecanymi w leczeniu rozpatrywanej populacji pacjentów są:

- abirateron;
- enzalutamid;
- docetaksel;
- bifosfonian lub denosumab;
- rad-223;
- kabazytaksel;
- antygen błonowy swoisty dla prostaty znakowany lutetem-177 (177Lu-PSMA-617);
- inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych;
- sipuleucel-T (niezarejestrowany w Europie).

Optymalna kolejność stosowania lub kombinacja ww. opcji terapeutycznych (abirateronu, enzalutamidu, radu-223, docetakselu i kabazytaksel, sipuleucelu-T) jest nadal nieznana. W praktyce decyzje dotyczące doboru leczenia podejmowane są z uwzględnieniem stanu ogólnego, objawów i chorób współistniejących pacjenta, lokalizacji oraz zaawansowania choroby, czy wcześniej stosowanego leczenia [137], [138], [139], [140], [151].

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe argumenty decyzji o wyborze komparatora dla wnioskowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 1. Wybór komparatora dla olaparybu (stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem) w populacji dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego [124].

Opcja terapeutyczna	Uwzględniony jako komparator dla rozpatrywanej interwencji	Przyczyna włączenia/wyłączenia z grona komparatorów
Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych, sipuleucel-T oraz 177Lu-PSMA-617	NIE	Nie są aktualnie refundowane w Polsce w leczeniu raka gruczołu krokowego
Bifosfoniany i denosumab	NIE	Leki te stosowane są wspomagająco w celu łagodzenia/zapobiegania powikłaniom kostnym w przebiegu chorób nowotworowych, a więc stosowane są w innym celu, niż wnioskowana interwencja
Docetaksel i kabazytaksel	NIE	Leki należące do grupy taksanów, stosowane w ramach chemioterapii, podczas gdy wnioskowaną populację dla olaparybu stanowią chorzy, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie
Rad-223	NIE	Refundowany u pacjentów z obecnością co najmniej 6 przerzutów do kości i nieobecnością przerzutów narządowych, z progresją choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż deprywacja androgenowa) lub u chorych, u których niemożliwe jest (udokumentowane medycznie) zastosowanie dwóch linii systemowego leczenia przyczynowego (nowoczesna hormonoterapia lub chemioterapia), zatem w odmiennej populacji niż wnioskowana dla olaparybu
Apalutamid i darolutamid	NIE	Finansowane w Polsce w innej populacji niż rozpatrywana, tj. u chorych z CRPC bez przerzutów (apalutamid, darolutamid) lub chorych z wrażliwym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (apalutamid)
Wszystkie substancje czynne refundowane w ramach katalogu chemioterapii (poza abirateronem)	NIE	Leki te nie są wymieniane jako opcje terapeutyczne w wytycznych praktyki klinicznej a ponadto wnioskowaną populację dla olaparybu stanowią chorzy, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie
Abirateron (w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem)	TAK	Wnioskowane wskazanie dotyczy stosowania olaparybu wraz z abirateronem (z prednizonem lub prednizolonem) w związku z czym należy oczekiwać, że do terapii tej będą kwalifikowani przede wszystkim pacjenci, u których nie występują przeciwwskazania do stosowania abirateronu, a jako terapia skojarzona w pierwszej kolejności zastępować będzie abirateron
Enzalutamid	TAK	Lek należący do grupy nowych leków hormonalnych, refundowanym w ramach programu lekowego B.56, w populacji pacjentów analogicznej do wnioskowanej; w ciągu ostatnich lat udział enzalutamidu w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego sukcesywnie wzrasta

Tabela 2. Sposób refundacji komparatorów dla wnioskowanej interwencji (stan na styczeń 2024) [153].

Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Enzalutamidum	Xtandi, tabl. powł., 40 mg	1168,0, Enzalutamid	13296,96	13961,81	13961,81	Bezpłatny (refundowany w ramach pr. lekowego B.56)
	Xtandi, kaps. miękkie, 40 mg		13296,96	13961,81	13961,81	
Abirateroni acetatas	Abiral, tabl. powł., 500 mg		3240,00	3434,40	3434,40	Bezpłatny (refundowany)

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Substancja czynna	Produkt leczniczy (postać), zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Abiraterone Accord, tabl. powl., 500 mg	1121.0, Octan abirateronu	3402,00	3606,12	3434,40	w ramach katalogu chemioterapii załącznik <1>C.87.a.; <2>C.87.b.)
	Abiraterone G.L. Pharma, tabl. powl., 250 mg		3402,00	3606,12	3434,40	
	Abiraterone G.L. Pharma, tabl. powl., 500 mg		3402,00	3606,12	3434,40	
	Abiraterone Glenmark, tabl. powl., 500 mg		3402,00	3606,12	3434,40	
	Abiraterone Krka, tabl. powl., 500 mg		3348,00	3548,88	3434,40	
	Abiraterone Pharmascience, tabl. powl., 500 mg		3348,00	3548,88	3434,40	
	Abiraterone Richter, tabl. powl., 500 mg		3402,00	3606,12	3434,40	
	Abiraterone Sandoz, tabl. powl., 1000 mg		3240,00	3434,40	3434,40	
	Abiraterone Sandoz, tabl. powl., 500 mg		3240,00	3434,40	3434,40	
	Abiraterone STADA, tabl. powl., 500 mg		3348,00	3548,88	3434,40	
	Abiraterone Vipharm, tabl. powl., 500 mg		3348,00	3548,88	3434,40	
	Grumabix, tabl. powl., 500 mg		3132,00	3319,92	3319,92	
Abirateronum	Abiraterone Zentiva, tabl. powl., 500 mg		3464,64	3672,52	3434,40	
	Zytiga, tabl. powl., 500 mg		10044,00	10646,64	3434,40	
Prednisonum*	Encorton, tabl., 1 mg	82.5, Kortykostero- idy do stosowania ogólnego – glikokortyko- idy do podawania doustnego - prednison	9,29	9,85	1,50	Bezpłatny do limitu
	Encorton, tabl., 10 mg		20,20	21,41	15,03	
	Encorton, tabl., 20 mg		27,00	28,62	30,06	
	Encorton, tabl., 5 mg		28,08	29,76	37,57	
	Encorton, tabl., 5 mg		12,20	12,94	7,51	
Prednisolonum ^	Encortolon, tabl., 5 mg	82.4, Kortykostero- idy do stosowania ogólnego – glikokortyko- idy do podawania doustnego - prednisolon	9,61	10,18	9,07	ryczałt
	Predasol, tabl., 20 mg		27,00	28,62	36,26	ryczałt

*we wskazaniu nowotwory złośliwe, ^We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

(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), w tym czas wolny od progresji radiologicznej choroby (tj. progresji choroby na podstawie badań radiologicznych);
 - czas do progresji choroby określonej na podstawie poziomu PSA;
 - czas do wystąpienia drugiej progresji choroby [lub zgonu];
 - czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej;
 - czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej;
 - ocena wystąpienia objawowych zdarzeń niepożądanych związanych z układem kostnym;
 - ryzyko zgonu;
 - czas do przerwania leczenia lub zgonu (ang. *time to treatment discontinuation or death*; TDT);
 - czas do progresji bólu i ocena nasilenia bólu;
 - ocena konieczności stosowania opioidowych środków przeciwbólowych;
 - odpowiedź na leczenie (w tym całkowita, częściowa, stabilizacja, choroby, progresja choroby);
 - 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 ;
 - 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 skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w rozpatrywanej populacji,, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (■■■■■■). 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 (■■■■).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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 3. 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®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Kluczowe randomizowane badanie kliniczne dla interwencji wnioskowanej			
Dorośli pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (wcześniej nieleczeni systemowo z powodu mCRPC)	Olaparyb + abirateron + prednizon lub prednizolon vs abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo)	bezpośrednie	Badanie III fazy PROpel [1]-[20]
Dodatkowe randomizowane badania kliniczne dla interwencji wnioskowanej			
Dorośli pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wszyscy leczeni wcześniej docetakselem	Olaparyb + abirateron + prednizon lub prednizolon vs abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo)	bezpośrednie	Badanie II fazy NCT01972217 [21]-[29]
Dorośli pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacjami BRCA1, BRCA2 i/lub ATM	Abirateron+prednizon vs olaparyb vs olaparyb+ abirateron + prednizon	bezpośrednie	Badanie II fazy BRCAAWAY [30]-[32]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa olaparybu			
Pacjenci z różnymi rakami, w tym z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego	<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	Olaparyb stosowany w monoterapii lub w terapii skojarzonej	ChPL Lynparza® [50]; EPAR Lynparza® [51]; Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Lynparza® [52]; zalecenie <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)</i> dla produktu leczniczego Lynparza® [53], [54]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
	<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>			Ulotka informacyjna dla produktu leczniczego Lynparza® [55]
	<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>			Dane ze zgłoszeń [raportów] o działaniach niepożądanych [56]
Opracowania (badania) wtórne - przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową uwzględniające porównanie wnioskowanej interwencji z enzalutamidem				
Pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (wcześniej nieleczeni systemowo z powodu mCRPC)		Różne opcje leczenia I linii mCRPC, w tym terapia olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem vs enzalutamid		Lang 2023/Chen i wsp. 2023 [33] (opracowanie dostarczone przez Zamawiającego)
Opracowania (badania) wtórne - przeglądy systematyczne bez meta-analizy				
Pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego		Różne opcje leczenia skojarzonego, w tym terapia olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem		Yanagisawa i wsp. 2023 [34]
Pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego		Różne inhibitory PARP, w tym terapia olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem		Nindra i wsp. 2023 [35]
Pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego		Różne inhibitory PARP, w tym terapia olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem		Antonarakis i wsp. 2020 [37]
Pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego		Różne inhibitory PARP, w tym terapia olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem		Ratta i wsp. 2020 [38]
Pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego		Różne inhibitory PARP, w tym terapia olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem		Tisseverasinghe i wsp 2023 [39]
Pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego		Różne inhibitory PARP, w tym terapia olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem		Yang i wsp. 2023 [41]
Pacjenci z rakiem gruczołu krokowego		Różne terapie, w tym terapia olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem		Posdzich i wsp. 2023 [45]
Opracowania (badania) wtórne - przeglądy systematyczne z meta-analizą				

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z różnymi guzami litymi, w tym z rakiem gruczołu krokowego	Różne inhibitory PARP, w tym terapia olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem		Schetyny i wsp. 2021 [36]
Pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego	Różne inhibitory PARP, w tym terapia olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem		Wu i wsp. 2021 [40]
Pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego	Olaparyb, stosowany w różnych skojarzeniach		Chen i wsp. 2023 [42]
Pacjenci z rakiem gruczołu krokowego	Różne inhibitory PARP, w tym terapia olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem		Bowling i wsp. 2023 [43]
Pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego	Olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i vs nowe leki hormonalne		Fallara i wsp. 2023
Pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego	Olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i vs abirateron		Luo i wsp. 2023 [46]
Pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego	Różne inhibitory PARP, w tym terapia olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem		Maiorano i wsp. 2023 [47]
Pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego	Różne terapie, w tym terapia olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem		Liu i wsp. 2023 [48]
Pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego	Olaparyb w terapii skojarzonej vs schematy bez olaparybu		Warli i wsp. 2023 [49]
Pacjenci z różnymi nowotworami złośliwymi, w tym z rakiem gruczołu krokowego	Olaparyb stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym (w tym w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem)		Ruiz-Schutz i wsp. 2019 [57] (opracowanie opisane w sekcji dotyczącej dodatkowej oceny bezpieczeństwa olaparybu)
Badania nieopublikowane – nie zidentyfikowano			

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA (ang. *European Medicines Agency*) - Europejska Agencja ds. Leków; EPAR (ang. *European Public Assessment Report*) - Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające; FDA (ang. *Food and Drug Administration*) - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków, mCRPC (ang. *Metastatic Castration-resistant prostate cancer*) – przerzutowy rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację; PARP (ang. *Poly (ADP-ribose) polymerase*) - polimeraza poli(ADP-rybozy).

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU STOSOWANEGO Z ABIRATERONEM I PREDNIZONEM LUB PREDNIZOLONEM W PORÓWNANIU DO PLACEBO STOSOWANEGO Z ABIRATERONEM I PREDNIZONEM LUB PREDNIZOLONEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM, OPORNYM NA KASTRACJĘ RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy o akronimie PROpel [1]-[20], oceniające efektywność kliniczną olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w bezpośrednim porównaniu do abirateronu, stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC);
- randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne II fazy NCT01972217 [21]-[29] oceniające efektywność kliniczną olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w bezpośrednim porównaniu do abirateronu, stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetaksem z powodu mCRPC;
- randomizowane, otwarte badanie II fazy o akronimie BRCAAWAY [30]-[32] oceniające efektywność kliniczną między innymi olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem, w bezpośrednim porównaniu do abirateronu i prednizonu a także do olaparybu stosowanego w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z mutacjami BRCA1, BRCA2 i/lub ATM.

Pomimo zbieżności interwencji w fazie randomizowanej **przeprowadzenie meta-analizy ww. badań było niewskazane**, z uwagi na fakt, że:

- badanie PROpel i NCT01972217 różniły się linią leczenia mCRPC (tj. wcześniejszym stosowaniem docetakselu z powodu mCRPC): w badaniu PROpel olaparyb był stosowany w I linii leczenia mCRPC podczas gdy w badaniu NCT01972217 wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni docetaksem z powodu mCRPC (dalsza linia leczenia mCRPC);
- w badaniu BRCAAWAY uczestniczyli pacjenci wyselekcjonowani pod względem biomarkerów, tj. mutacji BRCA i/lub ATM, podczas gdy w badaniach PROpel i NCT01972217 uczestniczyli pacjenci niezależnie od statusu ww. mutacji; ponadto wyniki badania BRCAAWAY opublikowano jak dotychczas jedynie częściowo, w postaci abstraktu konferencyjnego.

W związku z faktem, że wyniki badania PROpel [1]-[20] stanowiły podstawę rejestracji olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem

we wnioskowanym wskazaniu, zatem jego wyniki omówiono w zasadniczej części analizy, natomiast wyniki badań NCT01972217 [21]-[29] oraz BRCAAWAY [30]-[32] przedstawiono dodatkowo w aneksie w rozdziale 15.5 (a podsumowanie w rozdziale 7).

Badanie PROpel [1]-[20]

Do badania PROpel [1]-[20] kwalifikowano dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie przerzutowym rakiem [gruczolakorakiem] gruczołu krokowego, opornym na kastrację (mCRPC), wcześniej nieleczonych z powodu mCRPC, bez przeciwwskazań do leczenia abirateronem.

W okresie od października 2018 roku do stycznia 2020 roku, łącznie 796 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania przydzielonych zostało losowo (w stosunku 1:1) do dwóch grup:

- grupy badanej, w której stosowano olaparyb (w postaci tabletek, 300 mg dwa razy dziennie) w skojarzeniu z abirateronem (1000 mg, 1x dobę) i prednizonem lub prednizolonem (5 mg, 2x dobę), N=399;
- grupy kontrolnej, w której stosowano abirateron (1000 mg, 1x dobę) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (5 mg, 2x dobę) oraz placebo imitujące olaparyb, N=397 [1].

Leczenie kontynuowano do obiektywnej progresji choroby ocenianej przez badacza na podstawie wyników badań obrazowych (wg kryteriów RECIST 1.1 dla tkanek miękkich i kryteriów określonych przez *Prostate Cancer Working Group-3* dla zmian w kościach), nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu [1].

Mediana czasu leczenia w momencie przeprowadzenia analizy pierwotnej (przeprowadzonej 30 lipca 2021 roku), wyniosła 17,5 miesiąca w grupie leczonej olaparybem i 15,7 miesiąca w grupie kontrolnej [1], [13].

W zakresie przeżycia całkowitego, w badaniu PROpel finalną analizę tego punktu końcowego przeprowadzono 12 października 2022 roku [2], [4].

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był czas przeżycia wolny od progresji choroby w badaniach obrazowych lub zgonu w ocenie badacza (ibPFS), zwany również czasem przeżycia wolnym od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS).

Podsumowanie kluczowych aspektów metodologicznych badania PROpel [1]-[20] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Opis metodyki badania o akronimie PROpel [1]-[20].

Opis metodyki badania	
Metodyka badania	Badanie III fazy, wieloośrodkowe (ośrodki w 17 państwach), randomizowane (randomizacja centralna, ze stratyfikacją ze względu na lokalizację odległych przerzutów i wcześniejsze stosowanie docetakselu), podwójnie zamaskowane, w układzie grup równoległych (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).
Populacja	<p style="text-align: center;"><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat; - histologicznie lub cytologicznie potwierdzony gruczolakorak gruczołu krokowego; - przerzutowy status choroby definiowany jako co najmniej jeden udokumentowany przerzut w skanie kości [scyntygrafii] lub w tomografii komputerowej/badaniu metodą rezonansu magnetycznego; - pacjenci leczeni w pierwszej linii z powodu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC): <ul style="list-style-type: none"> -- pacjenci wcześniej nieleczeni z powodu mCRPC, np. pacjenci nieleczeni chemioterapią cytotoksyczną, nowymi lekami hormonalnymi ani innymi terapiami ogólnoustrojowymi (zarejestrowanymi lub eksperymentalnymi), za wyjątkiem deprivacji androgenów; -- leczenie lekami antyandrogenowymi pierwszej generacji (np. bikalutamidem, nilutamidem i flutamidem) przed dopuszczeniem do randomizacji, ale z okresem wymywania wynoszącym 4 tygodnie; -- leczenie docetakselem było dozwolone podczas leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego miejscowego raka gruczołu krokowego oraz w stadium przerzutowym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego (mHSPC), o ile w trakcie lub bezpośrednio po takim leczeniu nie wystąpiły objawy niepowodzenia lub progresji choroby; -- przed stadium mCRPC dozwolone było leczenie antyandrogenami drugiej generacji (z wyjątkiem abirateronu) bez progresji PSA/progresji klinicznej/progresji radiologicznej w trakcie leczenia, pod warunkiem przerwania leczenia co najmniej 12 miesięcy przed randomizacją; - pacjenci otrzymujący deprivację androgenów za pomocą analogu hormonu uwalniającego gonadotropiny lub obustronnej orchiektomii, ze stężeniem testosteronu w surowicy < 50 ng/dl ($< 2,0$ nmol/l) w ciągu 28 dni przed randomizacją. Pacjenci otrzymujący deprivację androgenów na początku badania powinni ją kontynuować przez cały czas trwania badania; - pacjenci będący kandydatami do terapii abirateronem z udokumentowanymi dowodami postępu choroby. Postępująca choroba w momencie włączenia do badania zdefiniowana jako jedno lub więcej z następujących trzech kryteriów, które wystąpiły, gdy pacjent był poddawany terapii deprivacji androgenów: <ul style="list-style-type: none"> -- progresja PSA zdefiniowana przez co najmniej dwa wzrosty poziomu PSA w odstępie ≥ 1 tygodnia między każdym oznaczeniem. Wartość PSA podczas wizyty przesiewowej powinna być ≥ 1 $\mu\text{g/L}$ (1 ng/ml) (zgodnie z kryteriami <i>Prostate Cancer Working Group-3</i>; PCWG-3); -- progresja choroby w obrębie tkanek miękkich określona wg kryteriów RECIST 1.1; -- progresja w obrębie kości określona przez pojawienie się 2 lub więcej nowych zmian na skanie kości (zgodnie z kryteriami PCWG-3); - prawidłowa czynność narządów i szpiku kostnego mierzona w ciągu 28 dni przed podaniem badanego leku. <p style="text-align: center;">Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 16.4.).</p>
Grupa badana	Olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg 2x dobę + abirateron (1000 mg, 1x dobę) + prednizon lub prednizolon (5 mg, 2x dobę), N=399. Schemat leczenia zgodny z ChPL Lynparza® [50].
Grupa kontrolna	abirateron (1000 mg, 1x dobę) + prednizon lub prednizolon (5 mg, 2x dobę) + placebo imitujące olaparyb 2x dobę N=397.
Okres leczenia i obserwacji	<p><u>Okres leczenia:</u> do obiektywnej progresji choroby ocenianej przez badacza na podstawie wyników badań obrazowych (wg kryteriów RECIST 1.1 dla tkanek miękkich i kryteriów określonych przez <i>Prostate Cancer Working Group-3</i> dla zmian w kościach), nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana (zakres) czasu trwania obserwacji pod kątem progresji choroby u pacjentów z ocenianymi danymi wyniosła 22,2 miesiąca (od 0,03 do 32,56 miesiąca) w grupie leczonej olaparybem oraz 21,8 miesiąca (od 0,10 do 30,88 miesiąca) w grupie kontrolnej (dane zbierane do lipca 2021 roku).</p> <p>Mediana okresu obserwacji dla przeżycia całkowitego w momencie przeprowadzenia finalnej analizy danych w październiku 2022 roku, u pacjentów z cenzurowanymi danymi wyniosła 36,6 miesiąca (IQR: 34,1-40,3), w przypadku grupy badanej i 36,5 miesiąca (33,8-40,3) w przypadku grupy kontrolnej.</p>

Opis metodyki badania	
Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	<p>Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej, jeden pacjent nie otrzymał przypisanej terapii, z uwagi na niespełnienie kryteriów randomizacji/nieprowadzenie fazy przesiewowej).</p> <p>W lipcu 2021 roku (pierwotna analiza danych):</p> <ul style="list-style-type: none"> - w grupie badanej 177/399 (44,4%) pacjentów przerwało udział w badaniu, a 218 (54,6%) przerwało leczenie olaparybem (głównie z powodu obiektywnej progresji choroby, innych przyczyn, zdarzeń niepożądanych, własnej decyzji); - w grupie kontrolnej: 130/397 (46,5%) pacjentów przerwało udział w badaniu, a 259 (65,2%) przerwało leczenie placebo (głównie z powodu obiektywnej progresji choroby, innych przyczyn, zdarzeń niepożądanych, własnej decyzji). <p>W październiku 2022 roku (finalna analiza danych):</p> <ul style="list-style-type: none"> - w grupie badanej 288/399 (72,2%) pacjentów przerwało leczenie (abirateronem i olaparybem), z powodu: obiektywnej progresji choroby (n=125), innych przyczyn (n=70), zdarzeń niepożądanych (n=61), własnej decyzji (n=29), poważnych naruszeń protokołu badania (n=3); - w grupie kontrolnej 317/397 (79,8%) pacjentów przerwało leczenie (abirateronem i placebo), z powodu: obiektywnej progresji choroby (n=186), innych przyczyn (n=79), zdarzeń niepożądanych (n=29), własnej decyzji (n=19), poważnych naruszeń protokołu badania (n=3), utraty z okresi obserwacji (n=1)
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji choroby; rPFS, ibPFS	<p style="text-align: center;"><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <p>Czas przeżycia wolny od progresji (ibPFS) choroby w badaniach obrazowych lub zgonu w ocenie badacza (zwany również czasem przeżycia wolnym od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS) definiowano jako czas od randomizacji do 1) progresji radiologicznej, ocenionej przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (tkanki miękkie) i PCWG-3 (kości) lub 2) zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.</p> <p style="text-align: center;">Dodatkowo:</p> <p>przeprowadzona została centralna ocena przez zamaskowanych, niezależnych ekspertów oraz analizy wrażliwości w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na różne czynniki demograficzne czy też związane z przebiegiem choroby, w tym status mutacji HRR, tj. genów związanych z procesem naprawy podwójnych pęknięć nici DNA metodą rekombinacji homologicznej.</p>
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.
Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (TFST)	Czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu definiowano jako od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej, w ocenie badacza. Każdy pacjent, o którym nie wiadomo, czy zmarł w czasie analizy i nie wiadomo, czy stosował dalszą terapię przeciwnowotworową, został oceniany w ostatnim znanym czasie, jakby nie otrzymał kolejnej terapii.
Czas do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2)	Czas do drugiej progresji lub zgonu był to czas od randomizacji do drugiej progresji w następnej linii leczenia przeciwnowotworowego na podstawie oceny przez badacza progresji na podstawie obrazowania, klinicznej progresji objawowej, progresji PSA lub zgonu.
Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL)	Jakość życia oceniano przy zastosowaniu Kwestionariusza Oceny Funkcjonalnej w Terapii Raka Prostaty (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i> ; FACT-P). Wyniki FACT-P wahają się od 0 do 156, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą HRQoL u mężczyzn z rakiem prostaty
Pozostałe:	<ul style="list-style-type: none"> - obiektywna odpowiedź na leczenie - definiowana jako odsetek pacjentów z mierzalną chorobą na początku badania, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie wyników badań obrazowych, ocenianych według kryteriów RECIST 1.1 (tkanki miękkie) i PCWG-3 (kości), w ocenie badacza; - wskaźnik kontroli choroby po 24 tygodniach zdefiniowano jako odsetek pacjentów z mierzalną chorobą w obrębie tkanek miękkich na początku badania, u których uzyskano najlepszą całkowitą odpowiedź w postaci całkowitej odpowiedzi na leczenie lub częściowej odpowiedzi i którzy pozostali w badaniu bez progresji po 23 tygodniach lub ze stabilną chorobą trwającą co najmniej 23 tygodnie po randomizacji według RECIST 1.1 (tkanki miękkie) i PCWG-3 (kości), w ocenie badacza; - czas trwania odpowiedzi na leczenie definiowano jako czas od uzyskania odpowiedzi (całkowita odpowiedź lub odpowiedź częściowa w obrębie guza) do progresji lub śmierci u pacjentów z odpowiedzią według kryteriów RECIST 1.1 (tkanki miękkie) i PCWG-3 (kości) w dowolnym czasie i z mierzalną chorobą w obrębie tkanek miękkich na początku badania (w ocenie badacza);

Opis metodyki badania	
	<ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie na podstawie zmiany stężenia PSA - definiowano jako odsetek pacjentów, u których stężenie PSA zmniejszyło się o $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej do najniższego wyniku PSA po wartości wyjściowej, potwierdzone przez kolejną ocenę PSA co najmniej 3 tygodnie później; - czas do progresji choroby na podstawie zmian poziomu PSA, definiowano jako czas od randomizacji do progresji PSA zgodnie z kryteriami PCWG-3; - czas do progresji bólu - zdarzenie jest definiowane jako progresja bólu na podstawie pozycji 3 Krótkiego Inwentarzu Bólu BPI-SF (ang. <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i>, BPI-SF) (zakres 0-10, wyższy wynik wskazuje na gorszy ból) i stosowania opiatów przeciwbólowych (wynik algorytmu kwantyfikacji analgezji [AQA], zakres 0 -7, wyższy wynik wskazuje na zwiększone używanie opioidów). Dla pacjentów bezobjawowych na początku badania (średnia ocena najgorszego bólu 0 i nieprzyjmujących opioidów): zmiana o ≥ 2 punkty od wartości początkowej w średniej (z 4-7 dni) najgorszej punktacji bólu obserwowanej podczas 2 kolejnych wizyt lub na początku stosowania opioidów; dla pacjentów z objawami na początku badania (średnia punktacja najgorszego bólu > 0 i/lub przyjmujący opioidy): zmiana o ≥ 2 punkty od wartości początkowej w średniej (4-7 dni) najgorszej punktacji bólu obserwowanej podczas 2 kolejnych wizyt i średnia najgorszej punktacji bólu ≥ 4 i brak spadku średniego zużycia opioidów (spadek o ≥ 1 punkt w skali AQA od wartości początkowej ≥ 2) lub wzrost zużycia opioidów (wzrost o ≥ 1 punkt lub wzrost o ≥ 2 punkty, jeśli wartość początkowa wynosiła 0) podczas 2 kolejnych wizyt kontrolnych; - czas do konieczności rozpoczęcia stosowania opioidów; - czas do objawowych zdarzeń związanych z układem kostnym.
Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> [CTCAE] wersja 4.03) na podstawie wyników badania fizykalnego, parametrów życiowych, wyników elektrokardiogramu i wyników badań laboratoryjnych.
Metodyka oceny punktów końcowych	
<p>W analizie skuteczności uwzględniano wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT).</p> <p>Bezpieczeństwo analizowano z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy otrzymali dowolną ilość abirateronu, olaparybu lub placebo. Pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę olaparybu, zostali uwzględnieni w ramieniu badanym.</p> <p>Procedura testowania krotności oparta była na graficznym podejściu Maurera i Bretza. Jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy był istotny statystycznie, przeżycie całkowite było testowane w sposób hierarchiczny.</p> <p>W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia, zastosowano warstwowy test log-rank do obliczenia dwustronnych wartości p. HR i 95% przedziały ufności obliczono przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, w którym uwzględniono dwie zmienne stratyfikacyjne jako współzmiennie. Do obliczenia median wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera.</p> <p>Próg alfa dla finalnej analizy danych z zakresu przeżycia całkowitego wynosił 0,0377 (dwustronny).</p>	

FACT-P - *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; PCWG-3 - *Prostate Cancer Working Group-3*; PSA – swoisty antygen sterczowy; RECIST 1.1 - *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* wersja 1.1.

Ponieważ wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z pełnotekstowych publikacji [1] i [2] (wraz z Suplementami), które uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych [3]-[17] i rejestrów badań klinicznych [18]-[20] oraz referencji [33].

W momencie finalnej analizy, 210 pacjentów z grupy badanej i 178 z kontrolnej nadal uczestniczyło w badaniu, w tym 110 pacjentów z grupy badanej nadal stosowało olaparyb wraz z abirateronem, a 79 w grupie kontrolnej przydzieloną terapię. Mediana całkowitego czasu ekspozycji wyniosła 18,5 miesięcy (IQR 7,4–33,8) dla olaparybu, 15,7 miesięcy (IQR 8,1–29,6) dla placebo, 20,1 miesięcy (IQR 8,5– 34,2) dla abirateronu w grupie badanej i 15,7 miesięcy (IQR 8,0–30,3) dla abirateronu w grupie kontrolnej [2].

Głównym powodem przerywania leczenia zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej była obiektywna progresja choroby [1], [2].

Szczegółowy opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu przedstawiono w Aneksie w rozdziale 15.12.

5.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU STOSOWANEGO Z ABIRATERONEM I PREDNIZONEM LUB PREDNIZOLONEM W PORÓWNANIU DO ABIRATERONU STOSOWANEGO Z PREDNIZONEM LUB PREDNIZOLONEM (I PLACEBO) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM, OPORNYM NA KASTRACJĘ RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO

W analizie skuteczności uwzględniono wszystkich zrandomizowanych pacjentów [1].

Czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS)

Analiza podstawowa rPFS została przeprowadzona przez badacza; dodatkowo analizę danych w sposób zamaskowany wykonali niezależni eksperci [1].

W momencie przeprowadzenia pierwotnej analizy danych 30 lipca 2021 roku, w ocenie badacza, odnotowano 168 przypadków progresji lub śmierci w grupie stosującej olaparyb w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem oraz 226 w ramieniu leczonym abirateronem w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo). Mediana (zakres) czasu trwania obserwacji pod kątem progresji choroby u pacjentów z ocenionymi danymi wyniosła 19,3 miesiąca (od 0,03 do 30,59 miesiąca) w ramieniu stosującym olaparybu oraz 19,4 miesiąca (od 0,03 do 30,16 miesiąca) w ramieniu kontrolnym.

W analogicznej ocenie przeprowadzonej przez zamaskowanych, niezależnych ekspertów, odnotowano 157 przypadków progresji lub śmierci w grupie stosującej olaparyb w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem oraz 218 w ramieniu leczonym abirateronem w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo). Mediana (zakres) czasu trwania obserwacji pod kątem progresji choroby u pacjentów z ocenionymi danymi wyniosła 19,3 miesiąca (od 0,03 do 30,59 miesiąca) w ramieniu stosującym olaparyb oraz 19,2 miesiąca (od 0,03 do 30,16 miesiąca) w ramieniu kontrolnym [1].

Kolejną, drugą analizę danych przeprowadzono w marcu 2022 roku [10], [11], natomiast finalną analizę 12 października 2022 roku [2], [33].

Tabela 5. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo),

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



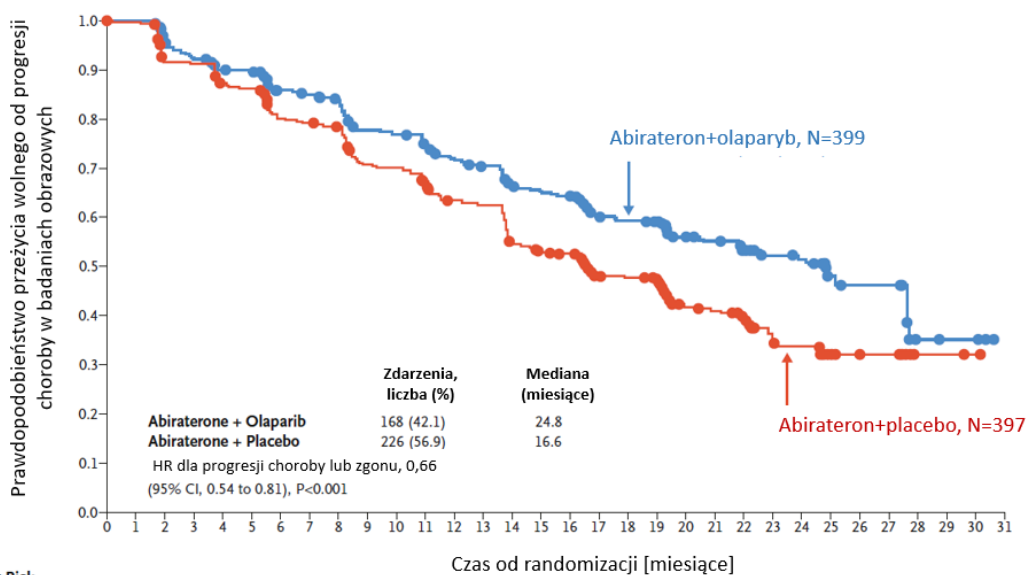
w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – czas do radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS; ibPFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy.

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych ^	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=399	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=397	HR [95% CI]*	Wartość p
Czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji choroby lub zgonu, mediana (miesiące)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1], [8], [10], [11], [12], [18] dojrzałość danych: 49,5% - ocena badacza	24,8	16,6	0,66 [0,54; 0,81]	<0,001*
	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1], [8], [12] dojrzałość danych: 49,5% - ocena centralna, zamaskowanych, niezależnych ekspertów	27,6	16,4	0,61 [0,49; 0,74]	<0,05*
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [10], [11], [18] - ocena badacza	25,0	16,4	0,67 [0,56; 0,81]	<0,0001*
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku [2], [33] - ocena badacza [95% CI]	25,0 [20,6; 30,1]	16,5 [13,9; 19,2]	0,68 [0,57; 0,81]	<0,05^

*wartości podane w referencji. ^wartość oszacowana przez Autorów Analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji. bd – brak danych.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższym czasem wolnym od radiologicznej progresji choroby lub zgonu, w czasie analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku (zarówno w ocenie badacza jak i ocenie centralnej, przeprowadzonej w sposób zamaskowany, przez niezależnych ekspertów) jak i w momencie analizy przeprowadzonej w marcu i październiku 2022 roku.

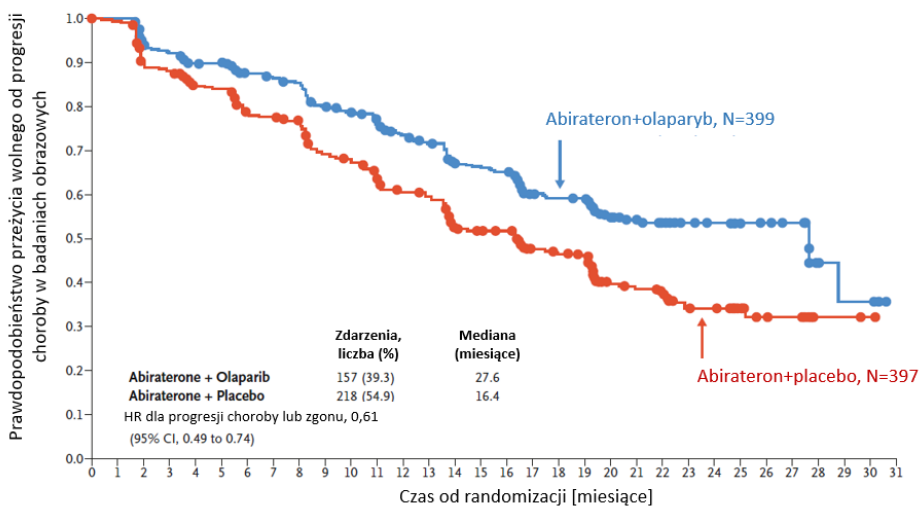
Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



No. at Risk

Abiraterone + Olaparib	399	395	367	354	340	337	313	309	301	277	274	265	251	244	227	221	219	170	167	163	104	100	87	59	57	28	26	26	5	4	4	0
Abiraterone + Placebo	397	393	359	356	338	334	306	303	297	266	264	249	232	228	198	190	186	143	141	137	87	84	73	45	43	21	17	16	2	2	1	0

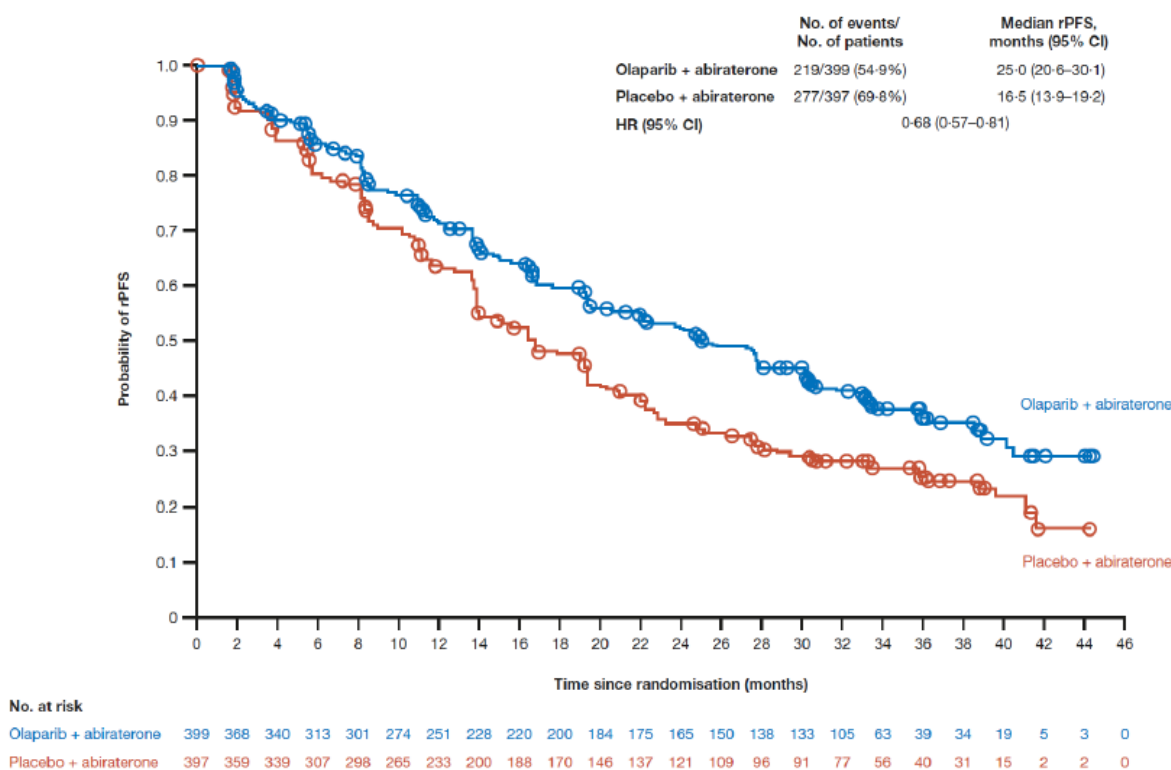
Rysunek 1. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach radiologicznych lub zgonu (ibPFS=rPFS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: lipiec 2021; ocena badacza] [1].



No. at Risk

Abiraterone + Olaparib	399	389	353	347	332	331	314	309	303	283	275	267	249	240	221	217	215	165	161	159	96	89	80	55	53	30	28	26	5	4	4	0
Abiraterone + Placebo	397	388	345	340	322	319	294	289	282	251	245	226	209	204	177	172	168	131	126	124	73	70	62	39	38	21	16	15	2	2	1	0

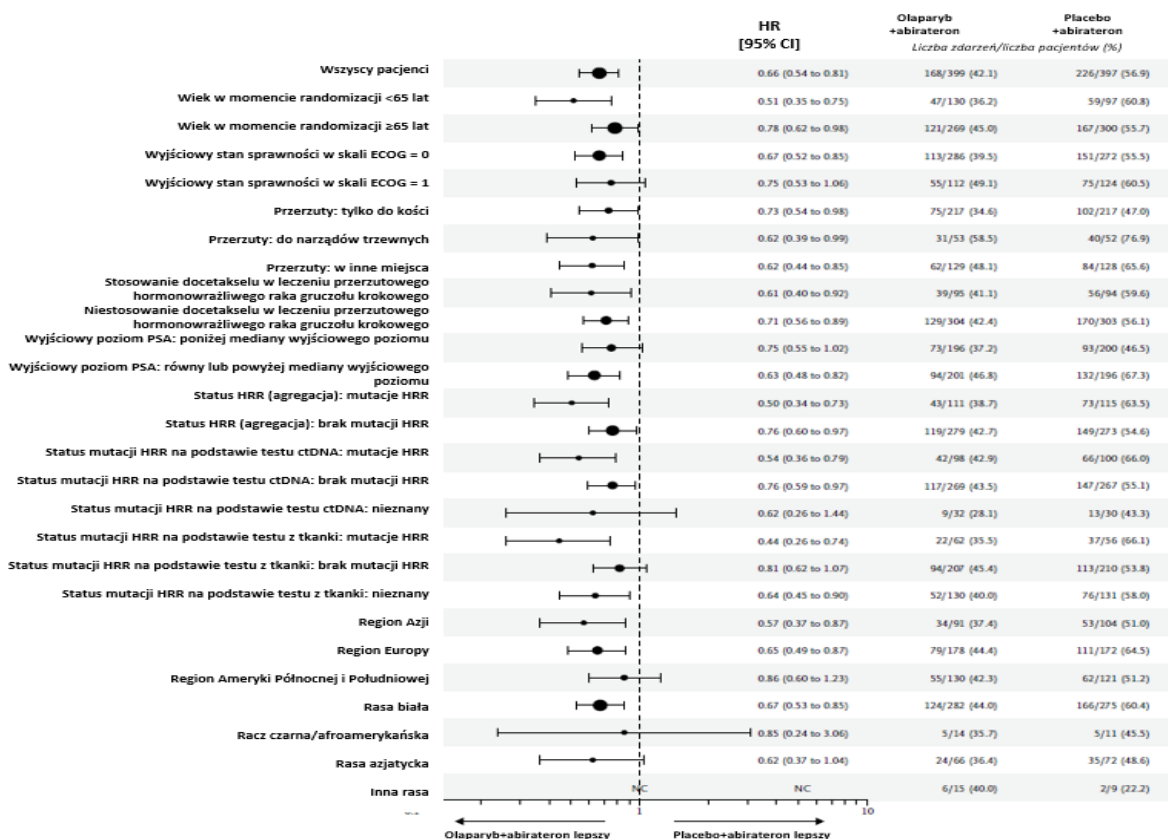
Rysunek 2. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach radiologicznych lub zgonu (ibPFS=rPFS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateronem w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: lipiec 2021; ocena centralna, zamaskowanych, niezależnych ekspertów] [1].



Rysunek 3. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach radiologicznych lub zgonu (ibPFS=rPFS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: październik 2022; ocena badacza] [2].

Czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS) – analiza eksploracyjna w podgrupach

Status mutacji genów związanych z naprawą DNA metodą rekombinacji homologicznej (HRR) ustalono u 535 pacjentów (67,2%) poddając testom tkanki guza, w 734 (92,2%) testem na obecność krążącego DNA guza (ctDNA) i 778 (97,7%) na podstawie zagregowanej oceny tkanki guza i wyników testu ctDNA. Zbiorcza populacja poddana ocenie z dodatnim statusem HRR (tj. z mutacją HRR) obejmowała 226 pacjentów (90 z wynikiem pozytywnym w badaniu tkanki guza i ctDNA, 28 z wynikiem pozytywnym w badaniu tkanki guza i 108 z dodatnim wynikiem w badaniu ctDNA), a populacja bez mutacji HRR obejmowała 552 pacjentów (328 z wynikiem ujemnym w badaniu tkanki guza i ctDNA, 38 z wynikiem ujemnym w badaniu tkanki nowotworowej i 186 z wynikiem negatywnym na podstawie analizy ctDNA) [1].



Rysunek 4. Przegląd wolny od progresji choroby w badaniach radiologicznych lub zgonu (ibPFS=rPFS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: lipiec 2021; ocena badacza] [1], [12]. Przeprowadzona analiza obejmowała czynniki stratyfikacyjne wybrane w jako współzmiennne. Analizę dla każdej podgrupy przeprowadzono przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, który zawierał termin leczenia, czynnik i interakcji leczenia z czynnikiem. Współczynnik ryzyka [HR] <1 oznacza mniejsze ryzyko progresji w przypadku olaparybu. Wielkość koła jest proporcjonalna do liczby zdarzeń. *Z wyłączeniem pacjentów bez oceny wyjściowej.

ctDNA – krążące DNA guza; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, HRR – geny związane z naprawą DNA drogą rekombinacji homologicznej; NC – niemożliwe do oszacowania; PSA – swoisty antygen sterczowy.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w porównaniu z abirateronem podawanym w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$)¹ dłuższym przeżyciem wolnym od radiologicznej progresji choroby lub zgonu [redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu] w następujących subpopulacjach pacjentów:

- w wieku <65 lat jak i ≥65 lat;
- z wyjściowym stanem sprawności w skali ECOG wynoszącym 0;
- z przerzutami do kości, narządów trzewnych jak również z przerzutami zlokalizowanymi w innych

¹ Wartość p określona przez Autorów Analizy na podstawie 95% CI obliczonym w badaniu.

miejscach;

- niezależnie od stosowania bądź nie docetakselu w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego na etapie hormonowrażliwości;
- z poziomem PSA równym lub większym od mediany określonej wyjściowo;
- niezależnie od obecności lub nie mutacji HRR (na podstawie danych zagregowanych lub ocenie krążącego DNA guza);
- z obecnością mutacji HRR jak również z nieznanym statusem mutacji HRR na podstawie testu z tkanek;
- pochodzących z rejonu azjatyckiego i Europy;

oraz brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupami w następujących subpopulacjach:

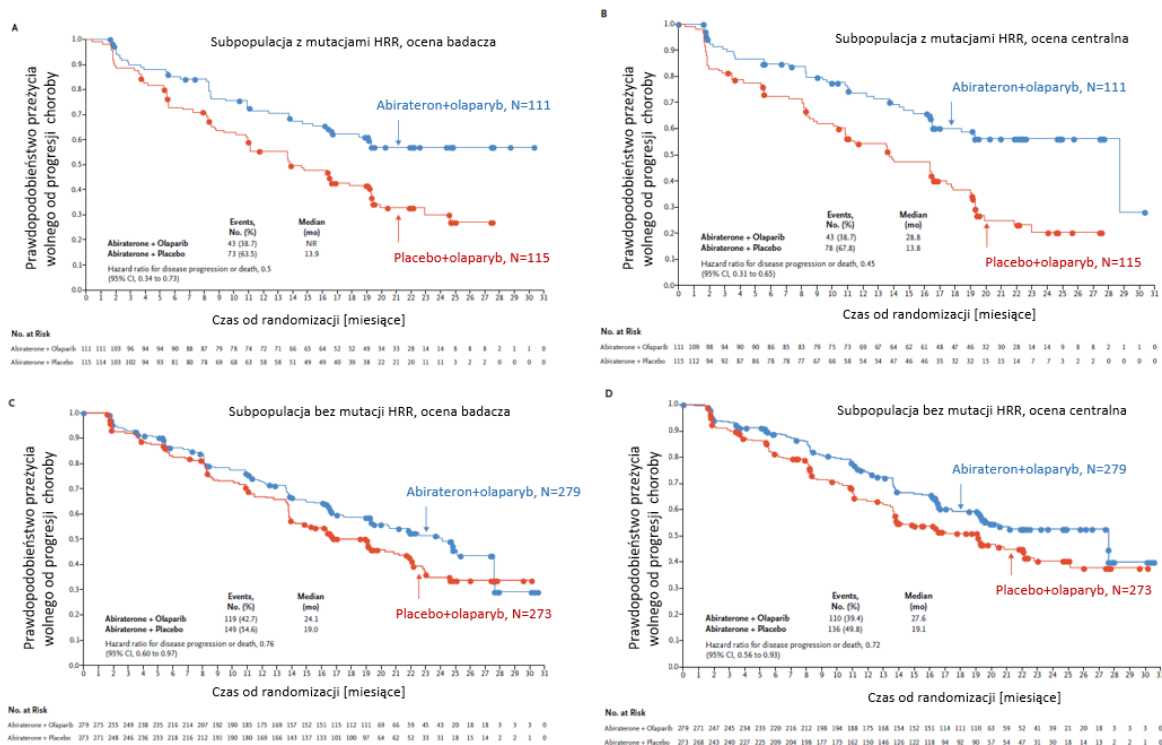
- z wyjściowym stanem sprawności w skali ECOG wynoszącym 1;
- z poziomem PSA poniżej mediany określonej wyjściowo;
- z nieznanym statusem mutacji HRR, ocenianym na podstawie analizy krążącego DNA guza czy osób bez mutacji HRR na podstawie testu z tkanek;
- pochodzących z rejonu Ameryki Północnej i Południowej;
- rasy czarnej/afroamerykańskiej jak również azjatyckiej;

w momencie przeprowadzenia pierwotnej analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku [1].

Pomimo, że nie we wszystkich podgrupach wynik osiągnął poziom istotności statystycznej (głównie z powodu niewielkiej liczebności tych podgrup) to należy zaznaczyć, że korzyść w zakresie rPFS zaobserwowano we wszystkich wcześniej określonych subpopulacjach pacjentów, niezależnie od tego, czy oceniono je na podstawie oceny badacza, czy też niezależnej centralnej zamaskowanej oceny ekspertów [1].

Globalny test interakcji porównujący dopasowanie modelu bez warunków interakcji z modelem z uwzględnionymi interakcjami wszystkich podgrup nie był istotny na poziomie 10% ($p = 0,41$), co wskazuje na spójny efekt leczenia między podgrupami [1].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Rysunek 5. Przżycie wolne od radiologicznej progresji choroby (progresji choroby w badaniach obrazowych) lub zgonu (ibPFS=rPFS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: lipiec 2021] [1], [12], A – subpopulacja z mutacjami HRR, ocena badacza, B - subpopulacja z mutacjami genów HRR, ocena centralna, zamaskowanych niezależnych ekspertów; C - subpopulacja bez mutacji HRR, ocena badacza; D - subpopulacja bez mutacji HRR, ocena centralna, zamaskowanych niezależnych ekspertów. HRR – naprawa DNA drogą rekombinacji homologicznej.

W analizie mutacji HRR uwzględniano następujące geny: ATM, BRCA1, BRCA2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D oraz RAD54L.

W subpopulacji z mutacjami HRR mediana czasu wolnego od rPFS:

- nie została osiągnięta w ocenie badacza w grupie leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, a w grupie kontrolnej wyniosła 13,9 miesięcy [1], [10], [11];
- wynosiła 28,8 miesiąca w ocenie **centralnej, przeprowadzonej przez zamaskowanych niezależnych ekspertów** w grupie leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, a w grupie kontrolnej wyniosła 13,8 miesiąca [1].

W subpopulacji bez mutacji HRR mediana czasu wolnego od rPFS:

- wyniosła 24,1 miesiąca w ocenie badacza w grupie leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, a w grupie kontrolnej wyniosła 19,0 miesięcy [1], [10], [11];

- wynosiła 27,6 miesiąca w ocenie centralnej, przeprowadzonej w sposób zamaskowany niezależnych ekspertów w grupie leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, a w grupie kontrolnej wyniosła 19,1 miesiąca [1].

Zatem obu subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status mutacji HRR widoczne było wydłużenie mediany rPFS w wyniku dodania olaparybu do terapii abirateronem, stosowanym wraz z prednizonem lub prednizolonem.

Tabela 6. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronustosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – czas do radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS; ibPFS) – w zależności od statusu mutacji BRCA.

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych ^	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo)	HR [95% CI]*	Wartość p^
Czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji choroby lub zgonu, mediana (miesiące)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [10], [11] - ocena badacza – subpopulacja bez mutacji BRCA	24,1 (N=343)	19,0 (N=350)	0,76 [0,61; 0,94]	<0,05
	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [10], [11] - ocena badacza – subpopulacja z mutacjami BRCA	NR (N=47)	8,4 (N=38)	0,23 [0,12; 0,43]	<0,05
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku [2], [15] - ocena badacza – subpopulacja bez mutacji BRCA [95% CI]	24,1 [19,4; 27,6]	19,0 [15,0; 19,5]	0,76 [0,61; 0,94]	<0,05^
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku [15] - ocena niezależnego komitetu – subpopulacja bez mutacji BRCA	27,6	16,6	0,72 [0,58; 0,90]	<0,05^
	Analiza danych zbieranych do do października 2022 roku [2] - ocena badacza – subpopulacja z mutacjami BRCA [95% CI]	NR [NR; NR]	8,4 [5,5; 14,8]	0,23 [0,12; 0,43]	<0,05^

*wartości podane w referencji; ^wartość oszacowana przez Autorów Analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji. NR – nie osiągnięto.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w porównaniu z abirateronem stosowanym w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$)² dłuższym przeżyciem wolnym od radiologicznej progresji choroby lub zgonu [redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu] zarówno w subpopulacji pacjentów z mutacjami BRCA jak i bez mutacji

² Wartość p określona przez Autorów Analizy na podstawie 95% CI obliczonym w badaniu.

BRCA. Jednakże największą korzyść ze stosowania olaparybu uzyskano w subpopulacji z mutacjami BRCA.

Przeżycie całkowite (OS)

W momencie przeprowadzenia pierwotnej analizy danych, tj. w lipcu 2021 roku, wyniki z zakresu przeżycia całkowitego nie były ostateczne, a dojrzałość danych wynosiła 28,6% [1], [8], [12]. Odnotowano 107 zgonów w grupie leczonej olaparybem, w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem oraz 121 zgonów w grupie stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo). Mediana (zakres) czasu trwania obserwacji pod kątem progresji choroby u pacjentów z ocenzurowanymi danymi wyniosła 22,2 miesiąca (od 0,03 do 32,56 miesiąca) w grupie leczonej olaparybem oraz 21,8 miesiąca (od 0,10 do 30,88 miesiąca) w grupie kontrolnej [1].

Finalną analizę przeżycia całkowitego przeprowadzono 12 października 2022 roku [4]; w analizie tego punktu końcowego przyjęto dwustronną granicę dla istotności na poziomie 0,0377. Mediana okresu obserwacji dla przeżycia całkowitego w momencie przeprowadzenia finalnej analizy danych w październiku 2022 roku, u pacjentów z cenzurowanymi danymi wynosiła 36,6 miesiąca (IQR: 34,1-40,3), w przypadku grupy badanej i 36,5 miesiąca (33,8-40,3) w przypadku grupy kontrolnej [2].

Tabela 7. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – przeżycie całkowite (OS).

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych ^	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=399	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=397	HR [95% CI]*	Wartość p
Populacja ogólna (wszyscy pacjenci)					
Czas przeżycia całkowitego, mediana (miesiące)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1], [12] dojrzałość danych: 28,6% - ocena badacza	NR	NR	0,86 [0,66; 1,12]	0,29*
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [4], [10], [11], [18] dojrzałość danych: 40,1% - ocena badacza	bd	bd	0,83 [0,66; 1,03]	0,1126*
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku [2], [4], [18] dojrzałość danych: 47,9% - ocena badacza [95% CI]	42,1 [38,4; NR]	34,7 [31,0; 39,3]	0,81 [0,67; 1,00]	0,054*
Analiza w subpopulacjach - analiza danych zbieranych do października 2022 roku [2], [4], [15] dojrzałość danych: 47,9% - ocena badacza #					
Czas przeżycia całkowitego,	Pacjenci z mutacjami HRR (N=226)	NR [NR; NR]	28,5 [26,2; 34,4]	0,66 [0,45; 0,95]	<0,05 [^]

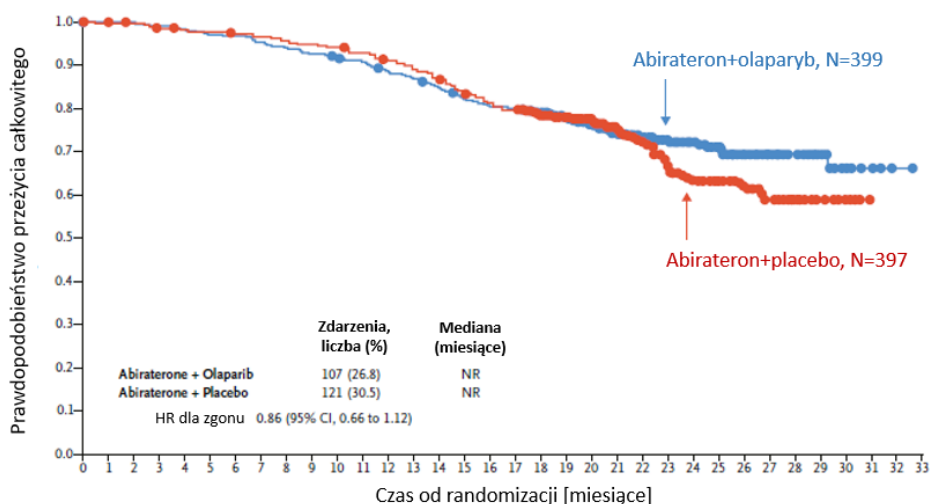
Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych ^	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=399	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=397	HR [95% CI]*	Wartość p
mediana [95% CI] (miesiące)	Pacjenci bez mutacji HRR (N=552)	42,1 [37,3; NR]	38,9 [32,5; NR]	0,89 [0,70; 1,14]	>0,05 ^
	Pacjenci z mutacjami BRCA (N=85)	NR [NR; NR]	23,0 [17,7; 34,2]	0,29 [0,14; 0,56]	<0,05 ^
	Pacjenci bez mutacji BRCA (N=693)	39,6 [35,9; NR]	38,0 [32,2; 43,7]	0,91 [0,73; 1,13]	>0,05 ^

*wartości podane w referencji. #18 pacjentów z nieznanym statusem HRR zostało wykluczonych z analizy w podgrupach; ^wartości oszacowane przez Autorów Analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji. HRR - geny zaangażowane w naprawę DNA drogą rekombinacji homologicznej; NR – nie osiągnięto;

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie przeżycia całkowitego, w czasie analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku jak również w czasie finalnej analizy danych w październiku 2022 roku. Niemniej jednak raportowane wyniki wskazywały na trend na korzyść olaparybu, a w finalnej analizie danych, w grupie badanej **mediana czasu przeżycia całkowitego była o 7,4 miesiąca dłuższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, zatem uzyskany wynik wydaje się być istotny klinicznie.**

We wszystkich subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na status mutacji genów HRR czy mutacji BRCA wykazano trend wskazujący na wydłużenie przeżycia całkowitego w wyniku dodania olaparybu do terapii abirateronem z prednizonem lub prednizolonem. Uzyskane wyniki wskazują, że największa korzyść kliniczna w postaci wydłużenia przeżycia całkowitego obserwowana jest w podgrupie pacjentów z mutacjami BRCA i HRR (analiza górnej i dolnej granicy 95% CI wskazuje, że w tych populacjach wynik osiągnął poziom istotności statystycznej zazwyczaj przyjmowany w literaturze, jednakże w badaniu przyjęto bardziej restrykcyjną wartość $p [=0,0377]$ wyznaczającą istotność statystyczną i jednocześnie nie podano wartości p dla poszczególnych subpopulacji, zatem wyników uzyskanych w ww. subpopulacjach nie można uznać za istotne statystycznie).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

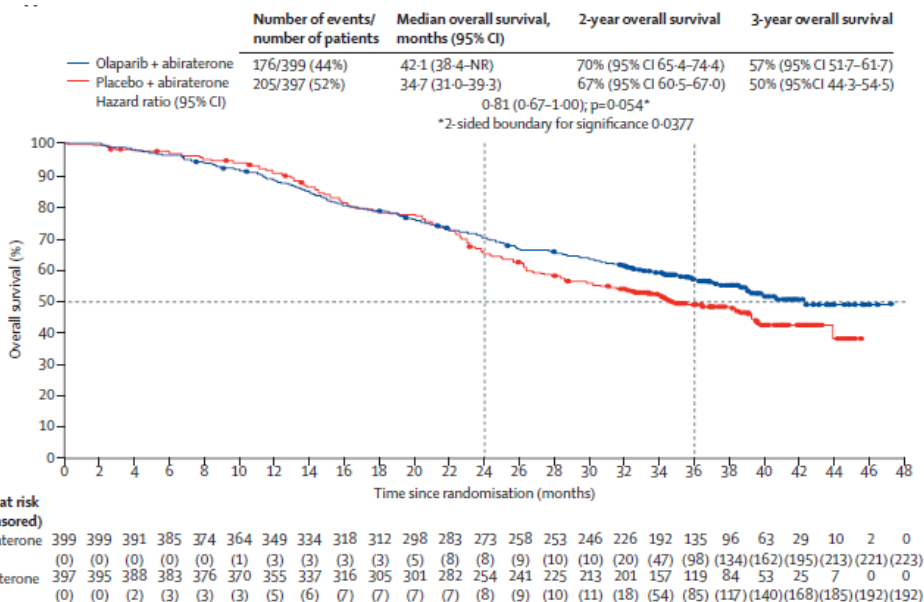


No. at Risk

Abiraterone + Olaparib	399	398	398	394	391	387	385	379	374	369	364	359	349	343	333	322	316	313	290	263	231	193	159	135	116	92	73	51	37	24	11	4	1	0
Abiraterone + Placebo	397	394	392	386	385	383	381	377	374	371	368	363	353	345	335	322	314	308	286	258	223	186	151	121	104	88	63	44	22	13	6	0	0	0

Rysunek 6. Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: lipiec 2021; ocena badacza] [1].

Wyraźna separacja krzywych Kaplana-Meiera pomiędzy grupą badaną a kontrolną była widoczna dopiero od 22 miesiąca od rozpoczęcia terapii.

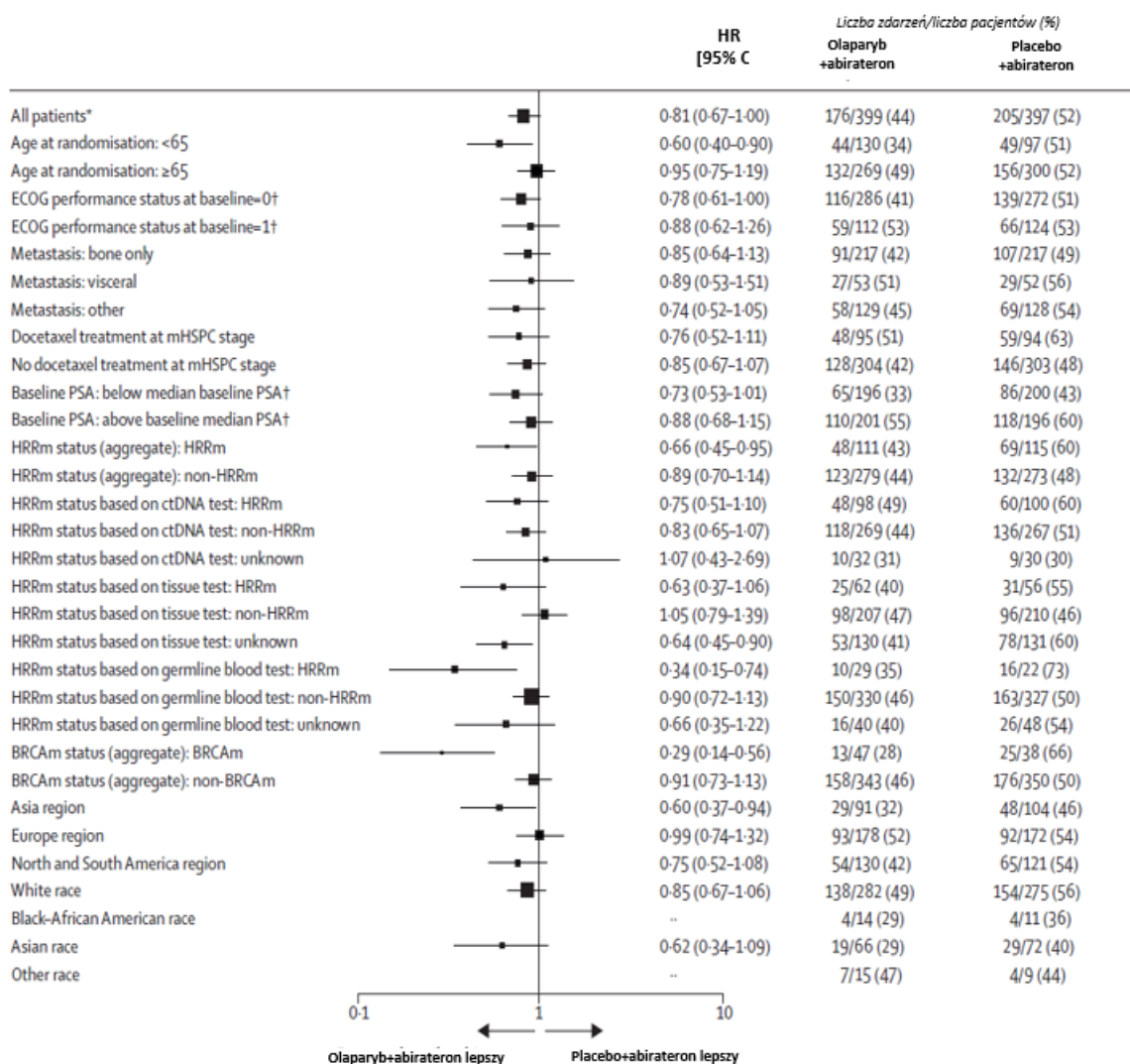


Rysunek 7. Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: październik 2023; ocena badacza] [2].

W czasie pierwotnej analizy danych (30 lipca 2021 roku) mediana czasu przeżycia całkowitego w populacji ogólnej pacjentów nie została osiągnięta zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej [1], natomiast w finalnej analizie danych mediana wynosiła odpowiednio 42,1 i 34,7 miesiąca [2], [4].

Czas przeżycia całkowitego – analiza w podgrupach

Finalną analizę przeżycia całkowitego w subpopulacjach pacjentów z mCRPC wyodrębnionych ze względu na różne czynniki prognostyczne, przeprowadzono w październiku 2022 roku [2].



Rysunek 8. Przeżycie całkowite (OS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: październik 2022; ocena badacza] [2]. Przeprowadzona analiza obejmowała czynniki stratyfikacyjne wybrane w jako współzmiennie. Analizę dla każdej podgrupy przeprowadzono przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, który zawierał termin leczenia, czynnik i interakcji leczenia z czynnikiem. Współczynnik ryzyka [HR] <1

oznacza mniejsze ryzyko progresji w przypadku olaparybu. Wielkość koła jest proporcjonalna do liczby zdarzeń.

***Z wyłączeniem pacjentów bez oceny wyjściowej.**

ctDNA – krążące DNA guza; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, HRR – geny związane z naprawą DNA drogą rekombinacji homologicznej; NC – niemożliwe do oszacowania; PSA – swoisty antygen sterczowy, mHSPC – przerzutowy, hormonozależny rak gruczołu krokowego.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w porównaniu z abirateronem podawanym w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$)³ dłuższym przeżyciem całkowitym [redukcją ryzyka zgonu] w następujących subpopulacjach pacjentów:

- w wieku <65 lat;
- z mutacjami HRR (na podstawie danych zagregowanych jak i germinalnego testu z krwi);
- z obecnością mutacji HRR jak również z nieznanym statusem mutacji HRR na podstawie testu z tkanek;
- z mutacjami BRCA (dane zagregowane);
- pochodzących z rejonu azjatyckiego;

oraz brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupami w następujących subpopulacjach:

- w wieku ≥ 65 lat;
- z wyjściowym stanem sprawności w skali ECOG wynoszącym 0 lub 1;
- z przerzutami do kości, narządów trzewnych jak również z przerzutami zlokalizowanymi w innych miejscach;
- niezależnie od stosowania bądź nie docetakselu w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego na etapie hormonowrażliwości;
- z poziomem PSA równym lub większym od mediany określonej wyjściowo jak również z poziomem PSA poniżej mediany określonej wyjściowo;
- bez mutacji HRR (na podstawie danych zagregowanych);
- z mutacjami HRR, bez mutacji HRR lub z nieznanym statusem mutacji HRR (na podstawie oceny krążącego DNA guza czy testu z tkanek);
- bez mutacji HRR lub z nieznanym statusem mutacji HRR w teście germinalnym z krwi;
- bez mutacji BRCA (dane zagregowane);
- pochodzących z rejonu Ameryki Północnej i Południowej czy Europy;
- rasy białej, czarnej/afroamerykańskiej jak również azjatyckiej;

w momencie przeprowadzenia pierwotnej analizy danych, zbieranych do października 2022 roku [2].

³ Wartość p określona przez Autorów Analizy na podstawie 95% CI obliczonym w badaniu.

Pomimo, że nie we wszystkich podgrupach wynik osiągnął poziom istotności statystycznej to należy zaznaczyć, że trend wskazujący na korzyść w zakresie OS zaobserwowano we wszystkich wcześniej określonych subpopulacjach pacjentów [2].

Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST)

W momencie przeprowadzenia pierwotnej analizy danych, tj. w lipcu 2021 roku, pierwszą kolejną terapię przeciwnowotworową otrzymało 183 pacjentów w ramieniu stosującym olaparyb w skojarzeniu z abirateronem z prednizonem lub prednizolonem oraz 221 pacjentów stosującym abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo). Czas do pierwszej kolejnej terapii (z wyłączeniem radioterapii) zdefiniowano jako czas od randomizacji do daty rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej po przerwaniu randomizowanego leczenia lub wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej). Każdy pacjent, o którym nie było wiadomo, że zmarł w czasie analizy i nie było wiadomo, czy otrzymał kolejną terapię, został oceniany w ostatnim znanym czasie jakby nie otrzymał pierwszej kolejnej terapii. Ogółem kolejne terapie otrzymało 305 pacjentów (132 w ramieniu olaparybu oraz 173 w ramieniu stosującym placebo), z czego około dwóch trzecich pacjentów stosowało docetaksel lub kabazytaksel, a jedna trzecia - leki hormonalne nowej generacji [1].

Drugą analizę czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej przeprowadzono w marcu 2022 roku [18], natomiast finalną – w październiku 2022 roku [2].

Ogółem, w czasie finalnej analizy w październiku 2022 roku, 179 (45%) z 399 pacjentów z grupy kontrolnej i 216 (54%) z 397 pacjentów z grupy badanej przyjęło kolejną terapię, najczęściej chemioterapię cytotoksyczną (290 [36%] z 796), którą otrzymało 123 (31%) z 399 pacjentów w grupie badanej w porównaniu do 167 (42%) z 397 pacjentów w grupie kontrolnej. Leki hormonalne nowej generacji (NHA) otrzymało 67 (17%) z 399 pacjentów w grupie badanej i 75 (19%) z 397 pacjentów w grupie kontrolnej, a inhibitory PARP zastosowano u dwóch (1%) z 399 pacjentów w badanej i pięciu (1%) z 397 pacjentów w grupie kontrolnej [2].

Tabela 8. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – czas do pierwszej kolejnej terapii

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



przeciwnowotworowej (TFST).

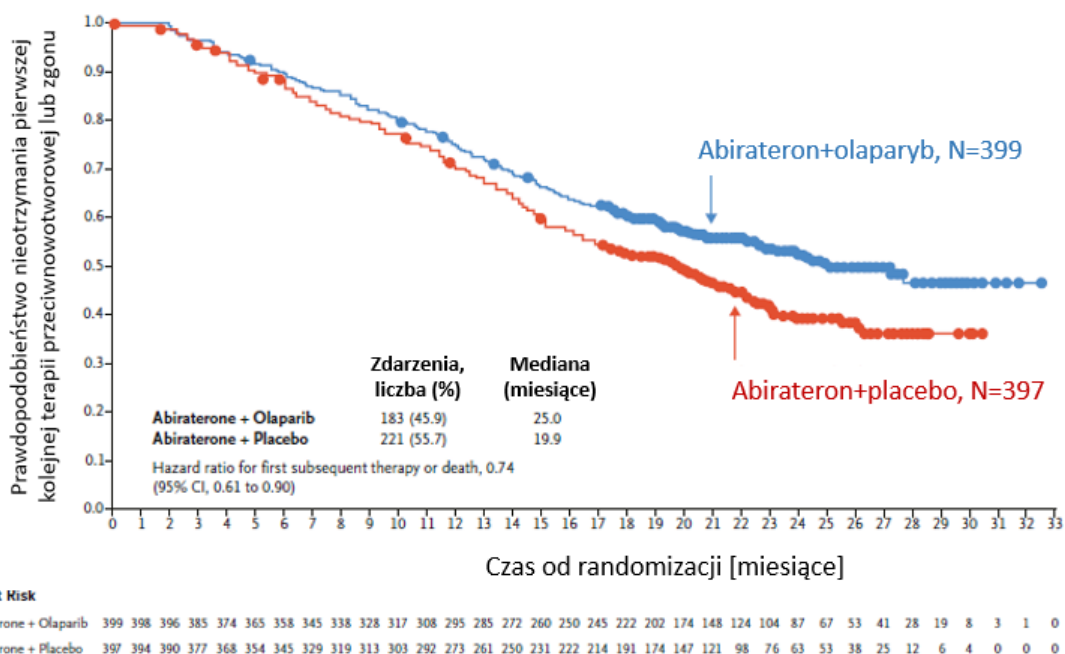
Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych [^]	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=399	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=397	HR [95% CI]*	Wartość p
Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, mediana (miesiące)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1], [12] - ocena badacza	25,0	19,9	0,74 [0,61; 0,90]	<0,05 [^]
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [18] - ocena badacza	bd	bd	0,76 [0,63; 0,90]	0,003 2*
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku [2], [18] - ocena badacza [95% CI]	24,6 [21,1; 28,5]	19,4 [17,0; 21,1]	0,76 [0,64; 0,90]	<0,05 [^]
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku - ocena badacza [2], [15] - subpopulacja bez mutacji BRCA	24,0	19,9	0,84 [0,70; 1,01]	>0,05 [^]
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku - ocena badacza [2] - subpopulacja z mutacjami BRCA	37,4	14,9	0,35 [0,21; 0,61]	<0,05 [^]

*wartości podane w referencji. [^]wartości określona przez Autorów Analizy na podstawie wartości 95% CI podanego w referencji.

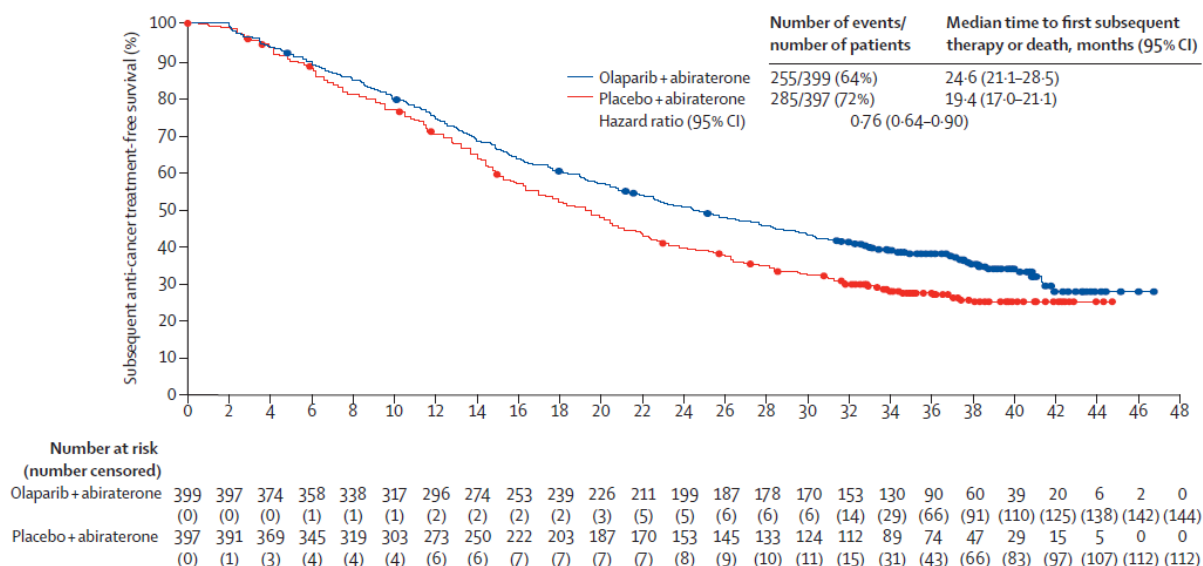
Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższym czasem do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w czasie analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku, do 2022 roku jak i w finalnej analizie danych zbieranych do października 2022 roku (w tym w subpopulacji z mutacjami BRCA; w subpopulacji bez tego typu mutacji widoczny jedynie trend na korzyść wnioskowanej interwencji).

Wyraźna separacja krzywych Kaplana-Meiera dla grupy badanej i kontrolnej była widoczna od około 5 miesiąca terapii (Rysunek 9).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Rysunek 9. Krzywe czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: lipiec 2021; ocena badacza] [1].



Rysunek 10. Krzywe czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: październik 2022; ocena badacza] [2].

W czasie pierwotnej analizy danych (30 lipca 2021 roku) mediana czasu przeżycia do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej była dłuższa w grupie badanej i wynosiła 25,0 miesięcy w porównaniu z

19,9 miesiąca w grupie kontrolnej (różnica median: 5,1 miesiąca). W momencie finalnej analizy różnica median pomiędzy grupami wynosiła 5,2 miesiąca.

Czas do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2)

W momencie przeprowadzenia pierwotnej analizy danych, tj. w lipcu 2021 roku, odnotowano 70 przypadków drugiej progresji choroby lub zgonu w grupie stosującej olaparyb w skojarzeniu z abirateronem z prednizonem lub prednizolonem oraz 94 w grupie stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo). Pacjenci, którzy nie doświadczyli drugiej progresji choroby lub zmarli w czasie analizy, lub którzy mieli drugą progresję lub zmarli po dwóch lub więcej pominiętych wizytach, zostali ocenzeni w ostatniej możliwej do oceny analizie, kiedy wiadomo było, że żyją i nie mają drugiej progresji choroby. PFS2 zdefiniowano jako czas od randomizacji do drugiej progresji w następnej linii leczenia przeciwnowotworowego na podstawie oceny progresji przeprowadzonej przez badacza w oparciu o badania obrazowe lub objawy kliniczne progresji [1].

Drugą analizę czasu do drugiej progresji choroby lub zgonu przeprowadzono w marcu 2022 roku [18], natomiast finalną – w październiku 2022 roku [2].

Tabela 9. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – czas do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2)

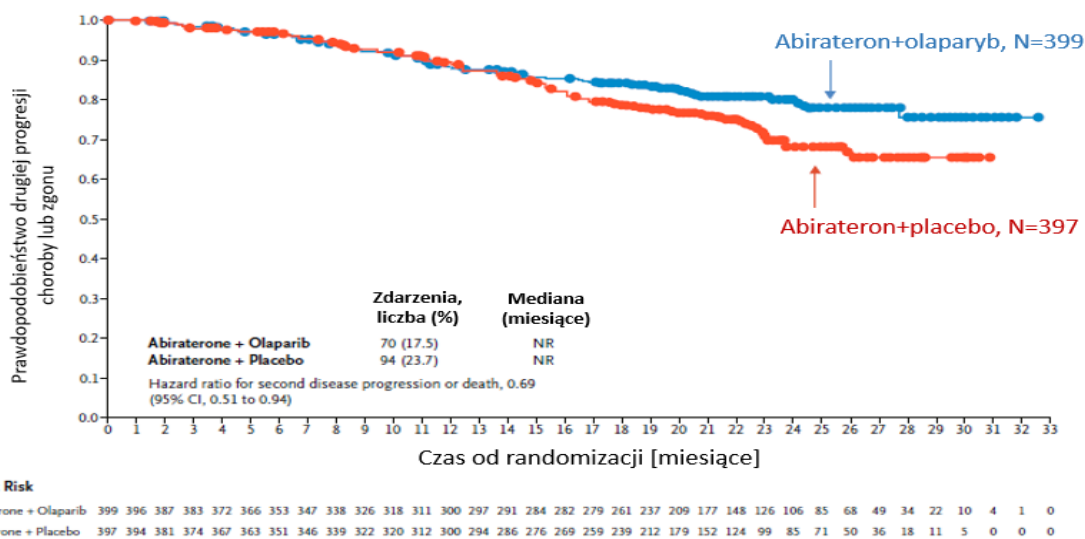
Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych ^	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=399	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=397	HR [95% CI]*	Wartość p
Czas do drugiej progresji choroby lub zgonu, mediana (miesiące)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1], [12] - ocena badacza	NR	NR	0,69 [0,51; 0,94]	<0,05 ^
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [18] - ocena badacza	bd	bd	0,71 [0,54; 0,94]	0,018 9*
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku - ocena badacza [2], [18]	NR	NR	0,76 [0,59; 0,99]	<0,05 ^
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku - ocena badacza [2], [15] - subpopulacja bez mutacji BRCA	NR	NR	0,86 [0,65; 1,14]	>0,05 ^
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku - ocena badacza [2] - subpopulacja z mutacjami BRCA	NR	23,0	0,31 [0,13; 0,69]	<0,05 ^

*wartości podane w referencji. ^wartości określone przez Autorów Analizy na podstawie wartości 95% CI podanego w referencji. NR – nie osiągnięto. Bd – brak danych.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronupodawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) niższym ryzykiem drugiej progresji choroby lub zgonu, w czasie analizy danych, zbieranych do lipca 2021, marca 2022 roku jak i w finalnej analizie w październiku 2022 roku (w tym w subpopulacji z mutacjami BRCA; w subpopulacji bez tego typu mutacji widoczny jedynie trend na korzyść wnioskowanej interwencji).

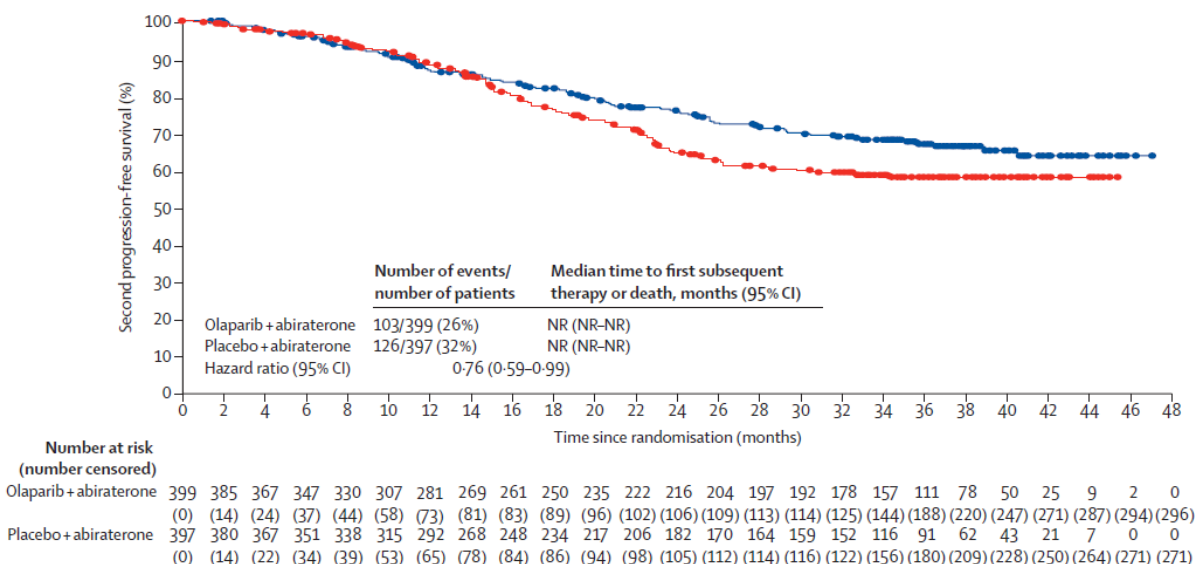
Wyraźna separacja krzywych Kaplana-Meiera dla grupy badanej i kontrolnej była widoczna od około 15 miesiąca od rozpoczęcia terapii (Rysunek 11).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Rysunek 11. Krzywe czasu do drugiej kolejnej progresji choroby lub zgonu (PFS2), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem placebo [analiza danych: lipiec 2021; ocena badacza] [1].

W czasie pierwotnej analizy danych (30 lipca 2021 roku) jak i finalnej analizy (październik 2022 roku) mediana czasu przeżycia do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2) nie została osiągnięta zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej [2].



Rysunek 12. Krzywe czasu do drugiej kolejnej progresji choroby lub zgonu (PFS2), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem placebo [analiza danych: październik 2022; ocena badacza] [2]

Ocena jakości życia związanej ze zdrowiem

Zgłaszaną przez pacjentów jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) mierzono za pomocą wskaźników kwestionariusza FACT-P (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*).

Tabela 10. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – ocena jakości życia związanej ze zdrowiem - całkowity wynik w kwestionariuszu FACT-P.

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych ^	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo)	Różnica pomiędzy grupami [95% CI]* /WMD ^	Wartość p^
Całkowity wynik w kwestionariuszu FACT-P podczas wszystkich wizyt – zmiana względem wartości wyjściowych, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1]	-4,85, N=399	-4,03, N=397	Różnica: -0,82 [-3,56; 1,92]	>0,05
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku (SE, SD) [18]	-5,18 (SE=1,021, SD=16,99), N=277	-4,59 (SE=1,043, SD=17,88), N=294	WMD=-0,59 [-3,45; 2,27]	>0,05
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku [2], [18], [95% CI]	-5,84 [-7,86; -3,81]	-5,30 [-7,38; -3,22]	Różnica: -0,54 [-3,00, 1,92]	>0,05
Całkowity wynik w kwestionariuszu FACT-G – zmiana względem wartości wyjściowych, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [18]	-4,65 (SE=0,761, SD=12,67), N=277	-3,85 (SE=0,778, SD=13,34), N=294	WMD=-0,80 [-2,94; 1,34]	>0,05
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku [18], kwadratów (SE, SD)	-5,06 (SE=0,766, SD=12,77) N=278	-4,35 (SE=0,787, SD=13,52) N=295	WMD=-0,71 [-2,87; 1,45]	>0,05

*wartości podane w referencji. ^wartości określone przez Autorów Analizy na danych z referencji. FACT-P - *Functional Assessment of Cancer Therapy – prostate*. FACT-G - *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* (wynik ogólny).

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem, ocenianej na podstawie całkowitego wyniku w kwestionariuszu FACT-P (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – prostate*) oraz FACT-G (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*).

Punkty końcowe związane z oceną nasilenia bólu

Czas do progresji bólu (ang. *Time to Pain Progression*; TTPP) oceniano podczas drugiej analizy danych, przeprowadzonej w marcu 2022 roku [18] i finalnej analizy w październiku 2022 roku [17], na podstawie Krótkiego Inwentarzu Bólu (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*; BPI-SF; pozycja 3.) oraz zużycia

opiodów w celu uśmierzania bólu. Szczegółową definicję tego punktu końcowego przedstawiono w Tabeli 4.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie czasu do progresji bólu (HR=1,04, 95% CI: 0,73; 1,50; p=0,7996) w czasie analizy w marcu 2022 roku [18] i w czasie analizy w październiku 2022 roku (HR=1,06; 95% CI: 0,75; 1,50; p=0,75 nominalne; mediana czasu nie została osiągnięta w żadnej z grup) [17], [18]

W badaniu oceniano także odsetek pacjentów stosujących opioidy w celu złagodzenia bólu nowotworowego [18]. Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka konieczności stosowania opioidowych leków przeciwbólowych (zarówno w czasie analizy danych w marcu 2022 roku HR=1,13, 95% CI: 0,76; 1,69; p=0,4908, jak i finalnej analizy w październiku 2022 roku; HR=1,21 [0,82; 1,79; p=0,31] [18].

Analizę nasilenia bólu w Krótkim Inwentarzu Bólu (BPI-SF) przeprowadzono w marcu 2022 roku [18].

Tabela 11. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – nasilenie bólu w Krótkim Inwentarzu Bólu (BPI-SF) (analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [18] i października 2022 roku [17], [18]).

Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=330	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=332	WMD/Różnica [95% CI]	Wartość p [^]
Dane zbierane do marca 2022 roku				
Zmiana względem wartości wyjściowych w nasileniu najgorszego bólu w BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) (SD)	-0,16 (SE=0,091, SD=1,65 [^])	-0,03 (SE=0,096; SD=1,75 [^])	-0,13 [-0,39; 0,13] [^]	>0,05
Zmiana względem wartości wyjściowych w nasileniu ciężkości bólu w BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE) (SD)	-0,13 (SE=0,068; SD=1,24 [^])	-0,06 (SE=0,072; SD=1,31 [^])	-0,07 [-0,26; 0,12] [^]	>0,05
Zmiana względem wartości wyjściowych w ocenie wpływu bólu na codzienne życie BPI-SF, średnia liczona metodą	-0,04 (SE=0,072; SD=1,31 [^])	0,08 (SE=0,077, SD=1,40 [^])	-0,12 [-0,33; 0,09] [^]	>0,05

Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=330	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=332	WMD/Różnica [95% CI]	Wartość p [^]
najmniejszych kwadratów (SE) (SD)				
Dane zbierane do października 2022 roku				
Zmiana względem wartości wyjściowych w nasileniu najgorszego bólu w BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	-0,09 (0,093)	0,03 (0,099)	Różnica: -0,12 [-0,35; 0,11]	>0,05
Zmiana względem wartości wyjściowych w nasileniu ciężkości bólu w BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	-0,08 (0,071)	-0,02 (0,076)	Różnica: -0,06 [-0,23; 0,12]*	>0,05
Zmiana względem wartości wyjściowych w ocenie wpływu bólu na codzienne życie BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (SE)	0,01 (0,074)	0,13 (0,079)	Różnica: -0,12 [-0,31; 0,06]*	<0,05

[^]wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.*wartości podane w referencji.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie nasilenia najgorszego odczuwalnego bólu, nasilenia bólu jak również wpływu bólu na codzienne życie/aktywności, na podstawie oceny przeprowadzonej z zastosowaniem Krótkiego Inwentarzu Bólu (BPI-SF) w czadsie analizy w marcu 2022 roku. Podobne zależności odnotowano w czasie finalnej analizy.

Tabela 12. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – pacjenci z progresją nasilenia bólu (analiza danych zbieranych do października 2022 roku [17]).

Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo)	RR [95% CI] [^]	Wartość p [^]
Pacjenci z progresją nasilenia bólu podczas finalnej analizy danych, n/N (%)	68/399 (17,0%)	60/397 (15,1%)	1,13 [0,82; 1,55]	>0,05

[^]wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

W czasie finalnej analizy w październiku 2022 roku, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 33,6 miesiąca dla grupy badanej i 32,1 miesiąca dla grupy kontrolnej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka progresji nasilenia bólu. Odsetek pacjentów, którzy nie doświadczyli progresji nasilenia bólu w grupie badanej vs grupa kontrolna wyniósł 76,9% vs 77,2% po 24 miesiącach i 70,7% vs 71,0% po 26 miesiącach [17].

Objawowe zdarzenia niepożądane związane z układem kostnym

Odsetek pacjentów z pierwszym objawowym zdarzeniem niepożądanym związanym z układem kostnym (ang. *Symptomatic Skeletal Related Event*; SSRE) oceniano podczas drugiej analizy danych, przeprowadzonej w marcu 2022 roku a także w czasie finalnej analizy w październiku 2022 roku. Zdarzenia takie definiowano jako wymagające radioterapii w celu zapobiegania lub złagodzenie objawów bądź pojawienie się nowego, objawowego złamania kości [18].

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia objawowych zdarzeń niepożądanych związanych z układem kostnym (HR=0,76, 95% CI: 0,50; 1,15; p=0,2126) w czasie analizy w marcu 2022 roku [18] jak i w październiku 2022 roku (HR=0,82; 95% CI: 0,55; 1,22; p=0,32 nominalne; nie osiągnięto mediany w żadnej z grup) [17], [18]. Odsetek pacjentów, którzy nie mieli objawowych zdarzeń niepożądanych związanych z układem kostnym w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną wynosił 86,1% vs 82,2% po 24 miesiącach i 80,8% vs 78,5% po 36 miesiącach [17].

Punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie – analizy eksploracyjne

Analizę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono dla pacjentów, z wyjściowo mierzalną chorobą, tj. 161 pacjentów z grupy badanej i 160 z grupy kontrolnej w czasie analizy pierwotnej, lipcu 2021 roku.

Tabela 13. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) – punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=161**	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=160**	OR*/RB^/HR* [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]^
Obiektywna odpowiedź na leczenie#, n/N (%)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1]	94 (58,4%)	77 (48,1%)	OR=1,60 [1,02; 2,53] RB=1,21 [0,99; 1,50]	<0,05* >0,05^	-
	Analiza danych zbieranych do października 2022 roku [15] – subpopulacja bez mutacji BRCA	175^ (51,1%) N=343	159^ (45,4%) N=350	RB=1,12 [0,96; 1,31]	>0,05^	-
Całkowita odpowiedź na leczenie, n (%)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1]	7 (4,3%)	10 (6,3%)	RB=0,70 [0,28; 1,72]	>0,05	-
Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1]	87 (54,0%)	67 (41,9%)	RB=1,29 [1,03; 1,63]	<0,05	NNT=9 [5; 83]
Stabilizacja choroby przez ≥11 tygodni, n (%)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1]	42 (26,1%)	45 (28,1%)	RB=0,93 [0,65; 1,32]	>0,05	-
Progresja choroby, n (%)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1]	22 (13,7%)	31 (19,4%)	RR=0,71 [0,43; 1,16]	>0,05	-
Wskaźnik kontroli choroby, n (%) \$	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1]	132 (82,0%)	121 (75,6%)	RB=1,08 [0,97; 1,22]	>0,05	-
Potwierdzona odpowiedź na leczenie na podstawie poziomu PSA (tj. redukcja PSA o ≥50% względem wartości wyjściowej), n/N (%)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1]	128^ (79,3%)	111^ (69,2%)	RB=1,15 [1,01; 1,31]	<0,05^	NNT=10 [6; 174]
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [14]	315/397 (79,3%)	274/396 (69,2%)	RB=1,15 [1,06; 1,25]	<0,05^	NNT=10 [7; 25]
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [14] – subpopulacja z mutacjami BRCA	40/47 (85,1%)	19/37 (51,4%)	RB=1,66 [1,23; 2,41]	<0,05^	NNT=3 [2; 8]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=161**	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=160**	OR*/RB^/HR* [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]^
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [14], [15] – subpopulacja bez mutacji BRCA	268/341 (78,6%)	250/350 (71,4%)	RB=1,10 [1,01; 1,20]	<0,05^	NNT=14 [8; 143]
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [14] – subpopulacja z mutacjami HRR	86/110 (78,2%)	72/114 (78,2%)	RB=1,24 [1,05; 1,48]	<0,05^	NNT=7 [4; 33]
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [14] – subpopulacja bez mutacji HRR	222/278 (79,9%)	197/273 (72,2%)	RB=1,11 [1,01; 1,22]	<0,05^	NNT=13 [7; 178]
Czas do progresji choroby określonej na podstawie poziomu PSA, mediana [miesiące]	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1]	NR	12,0	HR=0,55 [0,45; 0,68]	<0,05*	-
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [14] [95% CI]	24,18 [18,53; 29,74] N=399	12,02 [10,97; 13,83] N=397	HR=0,57 [0,47; 0,69]	<0,05^	-
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [14] – subpopulacja z mutacjami BRCA [95% CI]	NR [NR; NR] N=47	5,59 [4,63; 6,45], N=38	HR=0,14 [0,07; 0,25]	<0,05^	-
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [14] – subpopulacja bez mutacji BRCA [95% CI]	20,01 [17,51; 28,32] N=343	13,08 [11,96; 14,75] N=350	HR=0,64 [0,52; 0,79]	<0,05^	-

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=161**	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=160**	OR*/RB^/HR* [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]^
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [14] – subpopulacja z mutacjami HRR [95% CI]	25,10 [17,51; NR] N=111	9,17 [6,54; 11,96] N=115	0,41 [0,29; 0,59]	<0,05^	-
	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [14] – subpopulacja bez mutacji HRR [95% CI]	23,10 [17,45; 30,39] N=279	13,83 [11,96; 15,41] N=273	0,64 [0,50; 0,80]	<0,05^	-
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana (miesiące) [95% CI]	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1]	18,2 [12,81; NC]	12,9 [10,28; 18,46]	bd	-	-
Czas do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, mediana (miesiące) [95% CI]	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1]	2,2 [1,91; NC]	2,0 [1,94; 3,68]	bd	-	-

*wartości podane w referencji. ^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji. #definiowana jako całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie; \$ Wskaźnik kontroli choroby po 24 tygodniach zdefiniowano jako najlepszą uzyskaną odpowiedź będącą całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie i pozostawanie w badaniu bez progresji po 23 tygodniach lub z czasem trwania stabilnej choroby wynoszącym co najmniej 23 tygodnie po randomizacji (24 tygodnie minus 1 tydzień, aby umożliwić wczesną ocenę w oknie czasowym, w którym prowadzono ocenę); ** chyba, że oznaczono inaczej; NR – nie osiągnięto, NC – niemożliwe do oszacowania; PSA – swoisty antygen sterczowy.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z:

- istotnie/istotnym statystycznie ($p < 0,05$):
 - większą szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (na podstawie wartości OR z 95 CI oszacowanej w referencji; przy czym w analizie RB przeprowadzonej przez Autorów Analizy wynik znajdował na granicy istotności statystycznej na korzyść olaparybu);
 - większym prawdopodobieństwem uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (NNT=9);
 - większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie na podstawie poziomu PSA (NNT=10);
 - wydłużeniem mediany czasu do progresji choroby określonej na podstawie wzrostu poziomu PSA;
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie:
 - prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, stabilizacji choroby

przez co najmniej 11 tygodni, progresji choroby czy kontroli choroby;

w czasie analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku.

Podobne zależności zaobserwowano w czasie analizy przeprowadzonej w marcu 2022 roku.

Czas trwania odpowiedzi w grupie leczonej olaparybem był liczbowo dłuższy niż w grupie kontrolnej, natomiast czas do uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie był podobny w obu grupach.

Wykazano również, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem czasu do progresji PSA [33] w finalnej analizie danych zbieranych do października 2022 roku [2] (efekt był obserwowany zarówno w subpopulacji z mutacjami BRCA jak i bez mutacji BRCA).

Tabela 14. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) – punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie (analiza danych zbieranych do października 2022 roku [2]).

Punkt końcowy	Populacja	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo)	HR [95% CI]*	Wartość p
Czas do progresji choroby określonej na podstawie poziomu PSA, mediana (95% CI) [miesiące]	Ogólna	24,2 [18,5; 29,4]	12,0 [11,0; 13,8]	HR=0,59 [0,49; 0,71]	<0,05 [^]
	Subpopulacja z mutacjami BRCA	40,6	5,6	0,14 [0,08; 0,25]	<0,05 [^]
	Subpopulacja bez mutacji BRCA	22,0	13,1	0,67 [0,55; 0,82]	<0,05 [^]

*wartości podane w referencji. [^]wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji; PSA – swoisty antygen sterczowy.

Pozostałe analizy

W abstrakcie konferencyjnym [3] i referencji [16] przedstawiono wyniki analiz farmakokinetyki z badania PROpel, w których wykazano, że skojarzone leczenie olaparybem i abirateronem u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego nie miało klinicznie istotnego wpływu na profil farmakokinetyczny żadnego z leków. Z uwagi na to, że te punkty końcowe nie stanowią przedmiotu zainteresowania w niniejszej analizie, pominięto ich szczegółowe omówienie.

W abstrakcie konferencyjnym [6] przedstawiono wyniki eksploracyjnej analizy skuteczności klinicznej z badania PROpel, w subpopulacji pacjentów bezobjawowych/z łagodnymi objawami choroby w momencie randomizacji. Ogółem 560 z 796 randomizowanych pacjentów sklasyfikowano jako bezobjawowych/z łagodnymi objawami (w tym 266 w grupie stosującej olaparyb w skojarzeniu z

abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i 294 w grupie stosującej placebo w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem). Wyniki z zakresu punktów końcowych związanych z przeżyciem przedstawiono z dwóch analiz: pierwotnej analizy, przeprowadzonej 30 lipca 2021 roku i analizy pośredniej przeprowadzonej 14 marca 2022 roku.

Tabela 15. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – czas do radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS; ibPFS), drugiej progresji choroby lub zgonu oraz przeżycia całkowitego – analiza w subpopulacji pacjentów bezobjawowych/z łagodnymi objawami choroby w momencie randomizacji.

Punkt końcowy	Moment odcięcia zbierania danych, dojrzałość danych ^	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo)	HR [95% CI]*	Wartość p
Czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji choroby lub zgonu, mediana (miesiące)	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [6] - ocena badacza	27,6	19,1	0,59 [0,46; 0,76]	<0,05^
	Analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [6] - ocena centralna, zamaskowanych, niezależnych ekspertów	27,6	17,5	0,58 [0,45; 0,75]	<0,05^
Czas do drugiej progresji choroby lub zgonu, mediana (miesiące)	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [6]	NR	NR	0,60 [0,41; 0,87]	<0,05^
Czas przeżycia całkowitego, mediana [miesiące]	Analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [6]	NR	NR	0,73 [0,54; 0,97]	<0,05^

*wartości podane w referencji. ^wartości oszacowana przez Autorów Analizy na podstawie 95% CI podanego w referencji. NR – nie osiągnięto.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, bezobjawowych lub z łagodnymi objawami choroby, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$):

- dłuższym czasem przeżycia wolnym od radiologicznej progresji choroby lub zgonu, w czasie analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku (zarówno w ocenie badacza jak i ocenie centralnej, przeprowadzonej przez zamaskowanych, niezależnych ekspertów);
- dłuższym czasem przeżycia do drugiej progresji choroby lub zgonu w czasie pośredniej analizy danych zbieranych do marca 2022 roku;
- dłuższym czasem przeżycia całkowitego w czasie pośredniej analizy danych zbieranych do marca 2022 roku.

Niemniej jednak powyższa analiza miała jedynie charakter eksploracyjny, a wartości p określono na podstawie 95% CI podanych w referencji.

5.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU STOSOWANEGO Z ABIRATERONEM I PREDNIZONEM LUB PREDNIZOLONEM W PORÓWNANIU DO ABIRATERONU STOSOWANEGO Z PREDNIZONEM LUB PREDNIZOLONEM (I PLACEBO) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM, OPORNYM NA KASTRACJĘ RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO

Dane z pierwotnej analizy (zbierane do dnia 30 lipca 2021 roku)

Do najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) w grupie leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem należały: niedokrwistość, zmęczenie/osłabienie i nudności [1].

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) – ogólny profil bezpieczeństwa (analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1], [8], [12]).

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=398	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=396	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
Jakiegokolwiek TEAE	387 (97,2%)	376 (94,9%)	1,02 [0,996; 1,06]	>0,05	-
Jakiegokolwiek TEAE ≥3 stopnia nasilenia	188 (47,2%)	152 (38,4%)	1,23 [1,05; 1,45]	<0,05	NNH=11 [6; 50]
Ciężkie TEAE	135 (33,9%)	107 (27,0%)	1,26 [1,02; 1,55]	<0,05	NNH=14 [7; 202]
Wstrzymanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych					
Jakiegokolwiek wstrzymanie stosowania olaparybu lub placebo	178 (44,7%)	100 (25,3%)	1,77 [1,45; 2,17]	<0,05	NNH=5 [3; 7]
Jakiegokolwiek wstrzymanie stosowania abirateronu	131 (32,9%)	87 (22,0%)	1,50 [1,19; 1,89]	<0,05	NNH=9 [5; 21]
Redukcja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych					
Redukcja dawki olaparybu lub placebo	80 (20,1%)	22 (5,6%)	3,62 [2,32; 5,67]	<0,05	NNH=6 [5; 9]
Redukcja dawki abirateronu	10 (2,5%)	17 (4,3%)	0,59 [0,28; 1,24]	>0,05	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych					
Przerwanie stosowania olaparybu lub placebo	55 (13,8%)	31 (7,8%)	1,77 [1,17; 2,68]	<0,05	NNH=16 [9; 59]
Przerwania stosowania abirateronu	34 (8,5%)	35 (8,8%)	0,97 [0,62; 1,51]	>0,05	-
Inne					
Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	16 (4,0%)	17 (4,3%)	0,94 [0,49; 1,81]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji. TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*). Pacjenci byli liczeni raz dla każdego rodzaju zdarzenia niepożądanego i byli zgłaszani niezależnie od oceny związku przyczynowego dokonanej przez badaczy. Uwzględniono zdarzenia niepożądane, których początek lub nasilenie wystąpiło w dniu lub po dacie podania pierwszej dawki i do 30 dni włącznie po przerwaniu randomizowanego leczenia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka:
 - wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) (wynik na granicy istotności statystycznej na korzyść placebo);
 - redukcji dawki abirateronu;
 - przerwania terapii abirateronem z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych;
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem:
 - wystąpienia zdarzeń niepożądanych (TEAE) o co najmniej 3 stopniu nasilenia (NNH=11);
 - wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=14);
 - wstrzymania leczenia olaparybem z powodu zdarzeń niepożądanych (NNH=5);
 - wstrzymania stosowania abirateronu z powodu zdarzeń niepożądanych (NNH=9);
 - redukcji dawki olaparybu z powodu zdarzeń niepożądanych (NNH=6);
 - przerwania leczenia olaparybem z powodu zdarzeń niepożądanych (NNH=16);

w czasie analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku.

Tabela 17. Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – poszczególne TEAE dowolnego stopnia nasilenia, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów z którejkolwiek z grup (analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1], [13]).

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=398	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=396	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
Niedokrwistość #	183 (46,0%)	65 (16,4%)	2,80 [2,20; 3,59]	<0,05	NNH=3 [2; 4]
Zmęczenie lub osłabienie	148 (37,2%)	112 (28,3%)	1,31 [1,08; 1,61]	<0,05	NNH=11 [6; 42]
Nudności	112 (28,1%)	50 (12,6%)	2,23 [1,65; 3,02]	<0,05	NNH=6 [4; 9]
Biegunka	69 (17,3%)	37 (9,3%)	1,86 [1,28; 2,70]	<0,05	NNH=12 [7; 30]
Zaparcia	69 (17,3%)	55 (13,9%)	1,25 [0,90; 1,73]	>0,05	-
Ból pleców	68 (17,1%)	73 (18,4%)	0,93 [0,69; 1,25]	>0,05	-
Obniżenie apetytu	58 (14,6%)	23 (5,8%)	2,51 [1,59; 3,97]	<0,05	NNH=11 [7; 21]
Wymioty	52 (13,1%)	36 (9,1%)	1,44 [0,97; 2,14]	>0,05	-
Ból stawów	51 (12,8%)	70 (17,7%)	0,72 [0,52; 1,01]	>0,05	-

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=398	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=396	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
Nadciśnienie	50 (12,6%)	65 (16,4%)	0,77 [0,54; 1,07]	>0,05	-
Zawroty głowy	43 (10,8%)	25 (6,3%)	1,71 [1,07; 2,74]	<0,05	NNH=22 [11; 164]
Obrzęk obwodowy	41 (10,3%)	45 (11,4%)	0,91 [0,61; 1,35]	>0,05	-
Infekcja dróg moczowych	41 (10,3%)	31 (7,8%)	1,32 [0,85; 2,05]	>0,05	-
Inne					
Niewydolność serca	6 (1,5%)	5 (1,3%)	1,19 [0,39; 3,66]	>0,05	-
Zespół mielodysplastyczny lub ostra białaczka szpikowa	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Nowe nowotwory pierwotne	12 (3,0%)	10 (2,5%)	1,19 [0,53; 2,67]	>0,05	-
Zapalenie płuc	3 (0,8%)	3 (0,8%)	0,99 [0,23; 4,29]	>0,05	-
Infekcja COVID-19	33 (8,3%)	18 (4,5%)	1,82 [1,05; 3,17]	<0,05	NNH=26 [13; 290]
Zdarzenia zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe (zgodnie z terminologią MedDRA)					
Tętnicze	8 (2,0%)	10 (2,5%)	0,80 [0,33; 1,94]	>0,05	-
Żylne	29 (7,3%)	13 (3,3%)	2,22 [1,19; 4,17]	<0,05	NNH=24 [13; 108]
Zatorowość płucna (dowolnego stopnia nasilenia; przy czym wszystkie przypadki były ≥3 stopnia nasilenia)	26 (6,5%)	7 (1,8%)	3,70 [1,66; 8,25]	<0,05	NNH=20 [12; 47]
Ciężka zatorowość płucna	13 (3,3%)	3 (0,8%)	4,31 [1,33; 14,03]	<0,05	NNH=39 [20; 158]
Zatorowość płucna związana przyczynowo ze stosowaniem olaparybu/placebo	7 (1,8%)	2 (0,5%)	3,48 [0,83; 14,69]	>0,05	-
Zatorowość płucna wymagająca wstrzymania stosowania olaparybu/placebo	8 (2,0%)	1 (0,3%)	7,96 [1,30; 48,93]	<0,05	NNH=56 [27; 271]
Zatorowość płucna wymagająca wstrzymania stosowania abirateronu	6 (1,5%)	1 (0,3%)	5,97 [0,95; 37,67]	>0,05	-
Zatorowość płucna zakończona zgonem	1 (0,3%)^	0 (0%)	Peto OR=7,35 [0,15; 370,52]	>0,05	-
Zatorowość płucna prowadząca do wstrzymania dawkowania	8 (2,0%)	6 (1,5%)	1,33 [0,49; 3,63]	>0,05	-
Zakrzepica żył głębokich	7 (1,8%)	3 (0,8%)	2,32 [0,66; 8,20]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji. # Niedokrwistość obejmowała niedokrwistość, obniżony poziom hemoglobiny, zmniejszoną liczbę czerwonych krwinek, zmniejszony poziom hematokrytu, erytropenię, niedokrwistość makrocytową, niedokrwistość normochromiczną, niedokrwistość normochromiczną normocytarną i niedokrwistość normocytarną; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*). Pacjenci byli liczeni raz dla każdego rodzaju zdarzenia niepożądanego i byli zgłaszani niezależnie od oceny związku przyczynowego

dokonanej przez badaczy. Uwzględniono zdarzenia niepożądane, których początek lub nasilenie wystąpiło w dniu lub po dacie podania pierwszej dawki i do 30 dni włącznie po przerwaniu randomizowanego leczenia.

Niedokrwistość była najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w ramieniu stosującym olaparyb, a 34% z tych 183 zdarzeń udało się opanować przez przerwanie podawania leku, 23% przez zmniejszenie dawki, a 8% spowodowało przerwanie leczenia [13].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - następujących zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o dowolnym stopniu nasilenia: bólu pleców, wymiotów, bólu stawów, nadciśnienia, obrzęku obwodowego, infekcji dróg moczowych;
 - niewydolności serca;
 - nowych nowotworów pierwotnych;
 - zapalenia płuc;
 - tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych;
 - zatorowości płucnej zakończonej zgonem, prowadzącej do wstrzymania stosowania jakiegokolwiek z leków, w tym abirateronu czy związanej przyczynowo ze stosowaniem olaparybu/placebo;
 - zakrzepicy żył głębokich;
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:
 - następujących zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o dowolnym stopniu nasilenia: niedokrwistości (NNH=3), zmęczenia lub osłabienia (NNH=11), nudności (NNH=6), biegunki (NNH=12), obniżenia apetytu (NNH=11), zawrotów głowy (NNH=22);
 - infekcji COVID-19 (NNH=26);
 - żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (NNH=24);
 - zatorowości płucnej (NNH=20), ciężkiej zatorowości płucnej (NNH=39) i zatorowości płucnej wymagającej wstrzymania stosowania olaparybu/placebo (NNH=56);

w czasie analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku.

U żadnego pacjenta nie rozwinął się zespół mielodysplastyczny czy ostra białaczka szpikowa.

Nie wiadomo, czy różnica w częstości występowania żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych pomiędzy grupą badaną a kontrolną była dziełem przypadku czy też odzwierciedleniem rzeczywistej zależności. Jednak ogólna częstość występowania zatorowości płucnej zaobserwowana w badaniu PROpel była zgodna z częstością opisywaną w piśmiennictwie u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego [1].

Spośród pacjentów, u których rozwinął się COVID-19, żaden nie był w pełni zaszczepiony zgodnie z definicją przypadku dla każdego produktu szczepionkowego zastosowanego przed zdiagnozowaniem COVID-19. W ramieniu abirateronu i olaparybu 13 pacjentów pochodziło z Brazylii, 4 z Turcji i 5 ze Stanów Zjednoczonych [1].

W przypadku zdarzeń związanych z niewydolnością serca odnotowano:

- w grupie badanej: po 2 przypadki niewydolności serca i niewydolności lewej komory, po 1 przypadku ostrej niewydolności serca, zastoinowej niewydolności serca i obniżenie frakcji wyrzutowej serca;
- w grupie kontrolnej: po 2 przypadki niewydolności serca i niewydolności lewej komory, po 1 przypadku przewlekłej niewydolności serca, zastoinowej niewydolności serca i ostrego obrzęku płuc.

W przypadku zdarzeń zatorowych i zakrzepowych odnotowano:

- w grupie badanej: 3 ostrego zawału mięśnia sercowego, 2 przypadki choroby okluzyjnej tętnic obwodowych, i po 1 przypadku: udaru niedokrwiennego, zawału mięśnia sercowego i przemijającego ataku niedokrwiennego;
- w grupie kontrolnej: 4 udaru niedokrwiennego, 3 przypadki ostrego zawału mięśnia sercowego, po 1 przypadku zatorowości obwodowej, zawału mięśnia sercowego i przemijającego ataku niedokrwiennego.

Tabela 18. Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – poszczególne TEAE o ≥ 3 stopniu nasilenia (analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1], [8], [12], [13]).

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=398	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=396	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNH [95% CI]^
Niedokrwistość #	60 (15,1%)	13 (3,3%)	4,59 [2,59; 8,18]	<0,05	NNH=8 [6; 12]
Zmęczenie lub osłabienie	9 (2,3%)	6 (1,5%)	1,49 [0,56; 3,99]	>0,05	-
Nudności	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0,99 [0,10; 9,51]	>0,05	-
Biegunka	3 (0,8%)	1 (0,3%)	2,98 [0,43; 20,79]	>0,05	-
Zaparcia	0 (0%)	1 (0,3%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,79]	>0,05	-
Ból pleców	3 (0,8%)	4 (1,0%)	0,75 [0,19; 2,96]	>0,05	-
Obniżenie apetytu	4 (1,0%)	0 (0%)	Peto OR=7,41 [1,04 ;52,79]	<0,05	NNH=99 [39; 2 631]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=398	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=396	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
Wymioty	4 (1,0%)	1 (0,3%)	3,98 [0,60; 26,42]	>0,05	-
Ból stawów	0 (0%)	2 (0,5%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,15]	>0,05	-
Nadciśnienie	14 (3,5%)	13 (3,3%)	1,07 [0,52; 2,21]	>0,05	-
Zawroty głowy	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Obrzęk obwodowy	0 (0%)	1 (0,3%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,79]	>0,05	-
Infekcja dróg moczowych	8 (2,0%)	4 (1,0%)	1,99 [0,64; 6,17]	>0,05	-
Inne					
Niewydolność serca	4 (1,0%)	1 (0,3%)	3,98 [0,60; 26,42]	>0,05	-
Infekcja COVID-19	17 (4,3%)	8 (2,0%)	2,11 [0,95; 4,74]	>0,05	-
Zdarzenia zakrzepowe i zakrzepowo-zatorowe					
Tętnicze	6 (1,5%)	8 (2,0%)	0,75 [0,27; 2,04]	>0,05	-
Żyłne	27 (6,8%)	8 (2,0%)	3,36 [1,58; 7,18]	<0,05	NNH=20 [12; 49]

^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji. # Niedokrwistość obejmowała niedokrwistość, obniżony poziom hemoglobiny, zmniejszoną liczbę czerwonych krwinek, zmniejszony poziom hematokrytu, erytropenię, niedokrwistość makrocytową, niedokrwistość normochromiczną, niedokrwistość normochromiczną normocytarną i niedokrwistość normocytarną; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment-emergent adverse events*). Pacjenci byli liczeni raz dla każdego rodzaju zdarzenia niepożądanego i byli zgłaszani niezależnie od oceny związku przyczynowego dokonanej przez badaczy. Uwzględniono zdarzenia niepożądane, których początek lub nasilenie wystąpiło w dniu lub po dacie podania pierwszej dawki i do 30 dni włącznie po przerwaniu randomizowanego leczenia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
 - następujących zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o ≥ 3 stopniu nasilenia: zmęczenia lub osłabienia, nudności, biegunki, zaparc, bólu pleców, wymiotów, bólu stawów, nadciśnienia, obrzęku obwodowego, infekcji dróg moczowych;
 - niewydolności serca o ≥ 3 stopniu nasilenia;
 - infekcji COVID-19 o ≥ 3 stopniu nasilenia;
 - tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych o ≥ 3 stopniu nasilenia;
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:
 - następujących zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia o ≥ 3 stopniu nasilenia: niedokrwistości (NNH=8), obniżenia apetytu (NNH=99);

- o żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych o ≥ 3 stopniu nasilenia (NNH=20);
- w czasie analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku.

Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej nie zaobserwowano przypadków zawrotów głowy o ≥ 3 stopniu nasilenia.

Dane z drugiej analizy (zbierane najprawdopodobniej do marca 2022 roku)

Na stronie rejestru badań klinicznych [18] przedstawiono nieoficjalne, niepoddane kontroli jakości, wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa, zbierane prawdopodobnie do marca 2022 roku. Z uwagi na niejasności co do daty analizy danych a także do definicji zdarzeń niepożądanych (tzn. braku danych czy raportowano zdarzenie niepożądane czy TEAE), w poniższej tabeli przedstawiono jedynie kluczowe wyniki z zakresu ogólnego profilu bezpieczeństwa jak również dla najczęściej notowanych ciężkich i nieciężkich zdarzeń niepożądanych.

Podobnie jak podczas analizy pierwotnej, do najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej olaparybem należała niedokrwistość.

Tabela 19. Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – profil bezpieczeństwa (analiza danych zbieranych prawdopodobnie do marca 2022 roku [18]).

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=398	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=396	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu	23 (5,8%)	18 (4,6%)	1,27 [0,70; 2,30]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	154 (38,7%)	117 (29,6%)	1,31 [1,08; 1,59]	<0,05	NNH=10 [6; 39]
Nieciężkie zdarzenia niepożądane	372 (93,5%)	343 (86,6%)	1,08 [1,03; 1,13]	<0,05	NNH=14 [8; 36]
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane, występujące u $\geq 2,5\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup					
Niedokrwistość	23 (5,8%)	3 (0,8%)	7,63 [2,47; 23,74]	<0,05	NNH=19 [12; 36]
Infekcja COVID-19	14 (3,5%)	10 (2,5%)	1,39 [0,64; 3,04]	>0,05	-
Zapalenie płuc	11 (2,8%)	4 (1,0%)	2,74 [0,93; 8,09]	>0,05	-
Zatorowość płucna	14 (3,5%)	3 (0,8%)	4,64 [1,44; 15,00]	<0,05	NNH=36 [19; 118]
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w którejkolwiek z grup					
Niedokrwistość	176 (42,2%)	67 (17,0%)	2,61 [2,05; 3,34]	<0,05	NNH=3 [2; 4]
Zaparcia	71 (17,8%)	58 (14,7%)	1,22 [0,89; 1,67]	>0,05	-
Biegunka	73 (18,3%)	39 (9,9%)	1,86 [1,30; 2,68]	<0,05	NNH=11 [7; 27]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=398	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=396	RR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
Nudności	118 (29,7%)	54 (13,6%)	2,17 [1,63; 2,91]	<0,05	NNH=6 [4; 9]
Wymioty	54 (13,6%)	35 (8,8%)	1,54 [1,03; 2,29]	<0,05	NNH=21 [10; 291]
Osłabienie	46 (11,6%)	40 (10,1%)	1,14 [0,77; 1,70]	>0,05	-
Zmęczenie	110 (27,6%)	78 (19,7%)	1,40 [1,09; 1,81]	<0,05	NNH=12 [7; 49]
Obrzęk obwodowy	46 (11,6%)	46 (11,6%)	0,99 [0,68; 1,46]	>0,05	-
Infekcja dróg moczowych	41 (10,3%)	31 (7,8%)	1,32 [0,85; 2,05]	>0,05	-
Obniżenie apetytu	64 (16,1%)	28 (7,1%)	2,27 [1,50; 3,46]	<0,05	NNH=11 [7; 21]
Ból stawów	56 (17,1%)	75 (18,9%)	0,74 [0,54; 1,02]	>0,05	-
Ból pleców	76 (19,1%)	75 (18,9%)	1,01 [0,76; 1,34]	>0,05	-
Zawroty głowy	45 (11,3%)	25 (6,3%)	1,79 [1,13; 2,85]	<0,05	NNH=20 [11; 93]
Kaszel	43 (10,8%)	28 (7,1%)	1,53 [0,97; 2,40]	>0,05	-
Nadciśnienie	58 (14,6%)	67 (16,9%)	0,86 [0,62; 1,19]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka:
 - zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - wystąpienia następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych: infekcji COVID-19, zapalenie płuc;
 - wystąpienia następujących nieciężkich zdarzeń niepożądanych: zaparc, osłabienia, obrzęku obwodowego, infekcji dróg moczowych, bólu stawów, bólu pleców, kaszlu, nadciśnienia;
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem:
 - wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=10);
 - wystąpienia nieciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=14);
 - wystąpienia następujących ciężkich zdarzeń niepożądanych: niedokrwistości (NNH=19), zatorowości płucnej (NNH=36);
 - wystąpienia następujących nieciężkich zdarzeń niepożądanych: niedokrwistości (NNH=3),

biegunki (NNH=11), nudności (NNH=6), wymiotów (NNH=21), zmęczenia (NNH=12), obniżenia apetytu (NNH=11), zawrotów głowy (NNH=20);

w czasie analizy danych, zbieranych prawdopodobnie do marca 2022 roku.

Dane z finalnej analizy (zbierane do października 2022 roku)

W aneksie do meta-analizy sieciowej Chen i wsp. 2023 [33] oraz w referencji [2] przedstawiono dane dla punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa, zbierane do 12 października 2022 roku (finalna analiza danych). Nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, w porównaniu z wcześniejszymi analizami.

Tabela 20. Ogólny profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (analiza danych zbieranych do października 2022 roku [2], [18], [33]).

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=398	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=396	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	389 (98%)	380 (96%)	1,02 [0,99; 1,05]	>0,05	-
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane 1-2 stopnia nasilenia	167 (42%)	209 (53%)	0,80 [0,68; 0,92]	<0,05	NNT=10 [6; 26]
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane 3 stopnia nasilenia	164 (41%)	135 (34%)	1,21 [1,01; 1,45]	<0,05	NNH=14 [7; 269]
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane 4 stopnia nasilenia	32 (8%)	16 (4%)	1,99 [1,12; 3,54]	<0,05	NNH=25 [13; 141]
Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia	222 (55,8%^)	171 (43,2%^)	1,29 [1,12; 1,49]	<0,05	NNH=7 [5; 17]
Ciężkie zdarzenia niepożądane	161 (40,5%^)	126 (31,8%^)	1,27 [1,06; 1,53]	<0,05	NNH=11 [6; 51]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	71 (17,8%^)	43 (10,9%^)	1,64 [1,16; 2,34]	<0,05	NNH=14 [8; 47]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wstrzymania terapii/redukcji/modyfikacji dawkowania	112 (28,1%^)	56 (14,1%^)	1,99 [1,49; 2,66]	<0,05	NNH=7 [5; 11]
Zdarzenia niepożądane prowadzące przerwania (ang. interruption) stosowania olaparybu lub placebo	195 (49%)	112 (28%)	1,73 [1,44; 2,09]	<0,05	NNH=4 [3; 7]
Zdarzenia niepożądane prowadzące przerwania (ang. interruption) stosowania abirateronu	145 (49%)	95 (24%)	1,52 [1,22; 1,89]	<0,05	NNH=8 [5; 16]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	90 (23%)	24 (6%)	3,73 [2,45; 5,72]	<0,05	NNH=6 [4; 8]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=398	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=396	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
olaparybu lub placebo					
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki abirateronu	10 (3%)	17 (4%)	0,59 [0,28; 1,24]	>0,05	-
Zaprzestanie (ang. discontinuation) stosowania olaparybu lub placebo z powodu zdarzeń niepożądanych	69 (17%)	34 (9%)	2,02 [1,38; 2,97]	<0,05	NNH=11 [7; 24]
Zaprzestanie (ang. discontinuation) stosowania abirateronu z powodu zdarzeń niepożądanych	45 (11%)	37 (9%)	1,21 [0,80; 1,82]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem	26 (7%)	20 (5%)	1,29 [0,74; 2,26]	>0,05	-
Zgony związane z leczeniem	0 (%)	1 (<1%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,79]	>0,05	-
Wystąpienie zespołu mielodysplastycznego	2 (<1%)	0 (0%)	Peto OR=7,37 [0,46; 118,04]	>0,05	-
Wystąpienie nowego pierwotnego nowotworu	18 (4,5%)	14 (3,5%)	1,28 [0,65; 2,51]	>0,05	-
Zapalenie płuc#	5 (1%)	3 (1%)	1,66 [0,44; 6,25]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane związane z COVID-19	63 (16%)	39 (10%)	1,61 [1,11; 2,33]	<0,05	NNH=16 [9; 74]
Zatorowość płucna	29 (7%)	9 (2%)	3,21 [1,57; 6,59]	<0,05	NNH=19 [12; 46]
Zakrzepica żył głębokich	10 (3%)	3 (1%)	3,32 [0,99; 11,11]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji; # termin obejmujący zbiorczo śródmiąższową chorobę płuc, zapalenie płuc i popromienne zapalenie płuc

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:
 - zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia (NNH=7);
 - zdarzeń niepożądanych 3 stopnia nasilenia (NNH=14);
 - zdarzeń niepożądanych 4 stopnia nasilenia (NNH=25);
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania (interruption) stosowania olaparybu lub placebo (NNH=4) bądź abirateronu (NNH=8);
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki olaparybu lub placebo (NNH=6);
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania (ang. interruption) stosowania olaparybu lub placebo (NNH=11);
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=11);

- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii (NNH=14);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania terapii/redukcji/modyfikacji dawkowania (NNH=7);
- zdarzeń niepożądanych związanych z COVID-19 (NNH=16);
- zatorowości płucnej (NNH=19);
- istotnie statystycznie niższym ryzykiem ($p < 0,05$) wystąpienia zdarzeń niepożądanych 1-2 stopnia nasilenia (NNT=10);
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
 - zdarzeń niepożądanych 5 stopnia nasilenia (tj. zakończonych zgonem), w tym zgonów związanych z zastosowanym leczeniem;
 - zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki abirateronu, jak również do zaprzestania (ang. interruption) stosowania abirateronu;
 - zespołu mielodysplastycznego;
 - nowego pierwotnego nowotworu;
 - zakrzepicy żył głębokich;

w czasie finalnej analizy danych, zbieranych do października 2022 roku.

Większość przypadków zatorowości płucnej była bezobjawowa i wykryta przypadkowo, w czasie planowanych badań obrazowych. Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca i udar niedokrwienny mózgu) była podobna w obu grupach [2].

Jeden zgon w grupie kontrolnej, spowodowany śródmiąższową chorobą płuc, uznano za związany z leczeniem [2].

Niedokrwistość była najczęstszym zdarzeniem niepożądanym 3–4 stopnia nasilenia, występującym u 64 (16%) z 398 pacjentów w grupie badanej i 13 (3%) z 396 pacjentów w grupie kontrolnej. 72 (18%) z 398 pacjentów zgłaszających niedokrwistość otrzymało co najmniej jedną transfuzję krwi w grupie badanej w porównaniu z 16 (4%) z 396 pacjentów w grupie kontrolnej.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 21. Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – poszczególne zdarzenia niepożądane, niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem, notowane z częstością co najmniej 10% w którejkolwiek z grup (analiza danych zbieranych do października 2022 roku [2]).

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=398	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=396	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
Zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia					
Anemia#	198 (50%)	70 (18%)	2,81 [2,23; 3,57]	<0,05	NNH=3 [2; 3]
Zmęczenie lub osłabienie	154 (39%)	120 (30%)	1,28 [1,05; 1,55]	<0,05	NNH=11 [6; 56]
Nudności	122 (31%)	57 (14%)	2,13 [1,61; 2,83]	<0,05	NNH=6 [4; 9]
Ból pleców	86 (22%)	79 (20%)	1,08 [0,83; 1,42]	>0,05	-
Biegunka	82 (21%)	42 (11%)	1,94 [1,38; 2,74]	<0,05	NNH=10 [6; 19]
Zaparcia	74 (19%)	59 (15%)	1,25 [0,91; 1,70]	>0,05	-
Obniżenie apetytu	66 (17%)	31 (8%)	2,12 [1,42; 3,17]	<0,05	NNH=11 [7; 23]
Wymioty	62 (16%)	37 (9%)	1,67 [1,14; 2,44]	<0,05	NNH=16 [9; 60]
Nadciśnienie	61 (15%)	74 (19%)	0,82 [0,60; 1,12]	>0,05	-
Ból stawów	58 (15%)	77 (19%)	0,75 [0,55; 1,02]	>0,05	-
COVID-19	51 (13%)	35 (9%)	1,45 [0,97; 2,17]	>0,05	-
Obrzęk obwodowy	49 (12%)	50 (13%)	0,98 [0,68; 1,41]	>0,05	-
Zawroty głowy	49 (12%)	27 (7%)	1,81 [1,16; 2,82]	<0,05	NNH=18 [10; 70]
Infekcja dróg moczowych	46 (12%)	35 (9%)	1,31 [0,86; 1,98]	>0,05	-
Kaszel	47 (12%)	29 (7%)	1,61 [1,04; 2,50]	>0,05	-
Uderzenia gorąca	35 (9%)	51 (13%)	0,68 [0,46; 1,02]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane związane z niewydolnością serca	7 (2%)	7 (2%)	0,99 [0,37; 2,70]	>0,05	-
Tętnicze zatorowe i zakrzepowe zdarzenia niepożądane	10 (3%)	14 (4%)	0,71 [0,33; 1,55]	>0,05	-
Żyłne zatorowe i zakrzepowe zdarzenia niepożądane	34 (9%)	16 (4%)	2,11 [1,20; 3,74]	<0,05	NNH=22 [12; 86]
Zdarzenia niepożądane o 1-2 stopniu nasilenia					
Anemia#	159 (40%)	57 (14%)	2,78 [2,13; 3,64]	<0,05	NNH=3 [3; 5]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=398	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=396	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
Zmęczenie lub osłabienie	150 (38%)	117 (30%)	1,28 [1,05; 1,56]	<0,05	NNH=12 [6; 63]
Nudności	121 (30%)	56 (14%)	2,15 [1,62; 2,86]	<0,05	NNH=6 [4; 9]
Ból pleców	82 (21%)	73 (18%)	1,12 [0,84; 1,48]	>0,05	-
Biegunka	77 (19%)	41 (10%)	1,87 [1,32; 2,66]	<0,05	NNH=11 [7; 24]
Zaparcia	74 (19%)	58 (15%)	1,27 [0,93; 1,74]	>0,05	-
Obniżenie apetytu	52 (16%)	31 (8%)	1,67 [1,10; 2,54]	<0,05	NNH=19 [10; 100]
Wymioty	56 (14%)	36 (9%)	1,55 [1,05; 2,29]	<0,05	NNH=20 [10; 188]
Nadciśnienie	46 (12%)	56 (14%)	0,82 [0,57; 1,17]	>0,05	-
Ból stawów	58 (15%)	75 (19%)	0,77 [0,56; 1,05]	>0,05	-
COVID-19	36 (9%)	27 (7%)	1,33 [0,83; 2,13]	>0,05	-
Obrzęk obwodowy	49 (12%)	49 (12%)	0,99 [0,69; 1,44]	>0,05	-
Zawroty głowy	49 (12%)	27 (7%)	1,81 [1,16; 2,82]	<0,05	NNH=18 [10; 70]
Infekcja dróg moczowych	36 (9%)	31 (8%)	1,16 [0,73; 1,82]	>0,05	-
Kaszel	47 (12%)	29 (7%)	1,61 [1,04; 2,50]	<0,05	NNH=22 [11; 251]
Uderzenia gorąca	35 (9%)	51 (13%)	0,68 [0,46; 1,02]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane związane z niewydolnością serca	3 (1%)	6 (2%)	0,50 [0,14; 1,80]	>0,05	-
Tętnicze zatorowe i zakrzepowe zdarzenia niepożądane	2 (1%)	4 (1%)	0,50 [0,11; 2,31]	>0,05	-
Żyłne zatorowe i zakrzepowe zdarzenia niepożądane	8 (2%)	6 (2%)	1,33 [0,49; 3,63]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane o 3 stopniu nasilenia					
Anemia#	61 (15%)	13 (3%)	4,67 [2,64; 8,31]	<0,05	NNH=8 [6; 12]
Zmęczenie lub osłabienie	10 (3%)	6 (2%)	1,66 [0,63; 4,36]	>0,05	-
Nudności	1 (<1%)	1 (<1%)	0,99 [0,10; 9,51]	>0,05	-
Ból pleców	4 (1%)	6 (2%)	0,66 [0,20; 2,17]	>0,05	-
Biegunka	5 (1%)	1 (<1%)	4,97 [0,77; 32,05]	>0,05	-
Zaparcia	0 (0%)	1 (<1%)	Peto OR=0,14	>0,05	-

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=398	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon (+ placebo), N=396	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
			[0,003; 6,79]		
Obniżenie apetytu	4 (1%)	0 (0%)	Peto OR=7,41 [1,04; 52,79]	<0,05	NNH=99 [39; 2 613]
Wymioty	6 (2%)	1 (<1%)	5,97 [0,95; 37,67]	>0,05	-
Nadciśnienie	15 (4%)	18 (5%)	0,83 [0,43; 1,60]	>0,05	-
Ból stawów	0 (0%)	2 (1%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,15]	>0,05	-
COVID-19	7 (2%)	4 (1%)	1,74 [0,55; 5,53]	>0,05	-
Obrzęk obwodowy	0 (0%)	1 (<1%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,79]	>0,05	-
Infekcja dróg moczowych	10 (3%)	4 (1%)	2,48 [0,83; 7,45]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane związane z niewydolnością serca	5 (1%)	0 (0%)	Peto OR=7,43 [1,28; 43,06]	<0,05	NNH=79 [34; 346]
Tętniczne zatorowe i zakrzepowe zdarzenia niepożądane	8 (2%)	4 (1%)	1,99 [0,64; 6,17]	>0,05	-
Żyłne zatorowe i zakrzepowe zdarzenia niepożądane	28 (7%)	8 (2%)	3,48 [1,64; 7,43]	<0,05	NNH=19 [12; 44]
Zdarzenia niepożądane o 4 stopniu nasilenia					
Anemia#	4 (1%)	0 (0%)	Peto OR=7,41 [1,04; 52,79]	<0,05	NNH=99 [39; 2 613]
COVID-19	1 (<1%)	1 (<1%)	0,99 [0,10; 9,51]	>0,05	-
Tętniczne zatorowe i zakrzepowe zdarzenia niepożądane	0 (0%)	5 (1%)	Peto OR=0,13 [0,02; 0,77]	<0,05	NNT=80 [35; 334]
Żyłne zatorowe i zakrzepowe zdarzenia niepożądane	2 (1%)	2 (1%)	0,99 [0,18; 5,62]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane o 5 stopniu nasilenia					
COVID-19	7 (2%)	3 (1%)	2,32 [0,66; 8,20]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane związane z niewydolnością serca	0 (0%)	2 (1%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,15]	>0,05	-
Tętniczne zatorowe i zakrzepowe zdarzenia niepożądane	0 (0%)	1 (<1%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,79]	>0,05	-
Żyłne zatorowe i zakrzepowe zdarzenia niepożądane	1 (<1%)	0 (0%)	Peto OR=7,35 [0,15; 370,52]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji. #Kategoria anemii (niedokrwistości) obejmuje anemię, obniżony poziom hemoglobiny, zmniejszoną liczbę czerwonych krwinek, obniżony poziom hematokrytu, erytopenię, niedokrwistość makrocytarną, niedokrwistość normochromową, niedokrwistość normochromiczną normocytową i niedokrwistość normocytową; u jednego pacjenta wystąpiły dwa oddzielne zdarzenia niedokrwistości o nasileniu 3. i 4. Stopnia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia:
 - anemii (NNH=3);
 - zmęczenia lub osłabienia (NNH=11);
 - nudności (NNH=6);
 - biegunki (NNH=10);
 - obniżenia apetytu (NNH=11);
 - wymiotów (NNH=16);
 - zawrotów głowy (NNH=18);
 - żylnych zatorowych i zakrzepowych zdarzeń niepożądanych (NNH=22);
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia nasilenia:
 - bólu pleców;
 - zaparcie;
 - nadciśnienia;
 - bólu stawów;
 - COVID-19;
 - obrzęku obwodowego;
 - infekcji dróg moczowych;
 - kaszlu;
 - uderzeń gorąca;
 - zdarzeń niepożądanych związanych z niewydolnością serca;
 - tętnicznych zatorowych i zakrzepowych zdarzeń niepożądanych;

w czasie finalnej analizy danych, zbieranych do października 2022 roku.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych 1-2 stopnia nasilenia:
 - anemii (NNH=3);
 - zmęczenia lub osłabienia (NNH=12);
 - nudności (NNH=6);
 - biegunki (NNH=11);

- obniżenia apetytu (NNH=19);
- wymiotów (NNH=20);
- zawrotów głowy (NNH=18);
- kaszlu (NNH=22);
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych 1-2 stopnia nasilenia:
 - bólu pleców;
 - zaparc;
 - nadciśnienia;
 - bólu stawów;
 - COVID-19;
 - obrzęku obwodowego;
 - infekcji dróg moczowych;
 - uderzeń gorąca;
 - zdarzeń niepożądanych związanych z niewydolnością serca;
 - tętnicznych zatorowych i zakrzepowych zdarzeń niepożądanych;
 - żylnych zatorowych i zakrzepowych zdarzeń niepożądanych;

w czasie finalnej analizy danych, zbieranych do października 2022 roku.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych 3 stopnia nasilenia:
 - anemii (NNH=8);
 - obniżenia apetytu (NNH=99);
 - zdarzeń niepożądanych związanych z niewydolnością serca (NNH=79);
 - żylnych zatorowych i zakrzepowych zdarzeń niepożądanych (NNH=19);
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych 3 stopnia nasilenia:
 - zmęczenia lub osłabienia;
 - nudności;
 - bólu pleców;
 - biegunki;
 - zaparc;
 - wymiotów;
 - nadciśnienia;

- bólu stawów;
- COVID-19;
- obrzęku obwodowego;
- infekcji dróg moczowych;
- tętnicznych zatorowych i zakrzepowych zdarzeń niepożądanych;

w czasie finalnej analizy danych, zbieranych do października 2022 roku.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia anemii o 4 stopnia nasilenia (NNH=99);
- istotnie statystycznie niższym ryzykiem ($p < 0,05$) wystąpienia tętnicznych zatorowych i zakrzepowych zdarzeń niepożądanych (NNT=80) o 4 stopnia nasilenia;
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych 4 stopnia nasilenia:
 - COVID-19;
 - żylnych zatorowych i zakrzepowych zdarzeń niepożądanych;

w czasie finalnej analizy danych, zbieranych do października 2022 roku.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych 5 stopnia nasilenia (tj. zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem):

- COVID-19;
- Związanych z niewydolnością serca;
- tętnicznych zatorowych i zakrzepowych zdarzeń niepożądanych;
- żylnych zatorowych i zakrzepowych zdarzeń niepożądanych;

w czasie finalnej analizy danych, zbieranych do października 2022 roku.

Profil bezpieczeństwa w subpopulacji pacjentów bez mutacji BRCA był zgodny z profilem bezpieczeństwa w populacji ogólnej pacjentów z mCRPC [15].

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OLAPARYBU STOSOWANEGO Z ABIRATERONEM I PREDNIZONEM LUB PREDNIZOLONEM W PORÓWNANIU POŚREDNIM Z ENZALUTAMIDEM, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM, OPORNYM NA KASTRACJĘ RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO – wyniki meta-analizy sieciowej

Nie zidentyfikowano badań randomizowanych, jak również wiarygodnych badań nierandomizowanych dedykowanych bezpośredniemu porównaniu interwencji wnioskowanej, tj. olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem komparatora dodatkowego, tj. enzalutamidu, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC).

W związku z powyższym porównanie wnioskowanej interwencji z enzalutamidem oparto na wynikach porównania pośredniego – przeglądzie systematycznym Lang 2023 i meta-analizie sieciowej Chen i wsp. 2023 [33], otrzymanych od Zamawiającego.

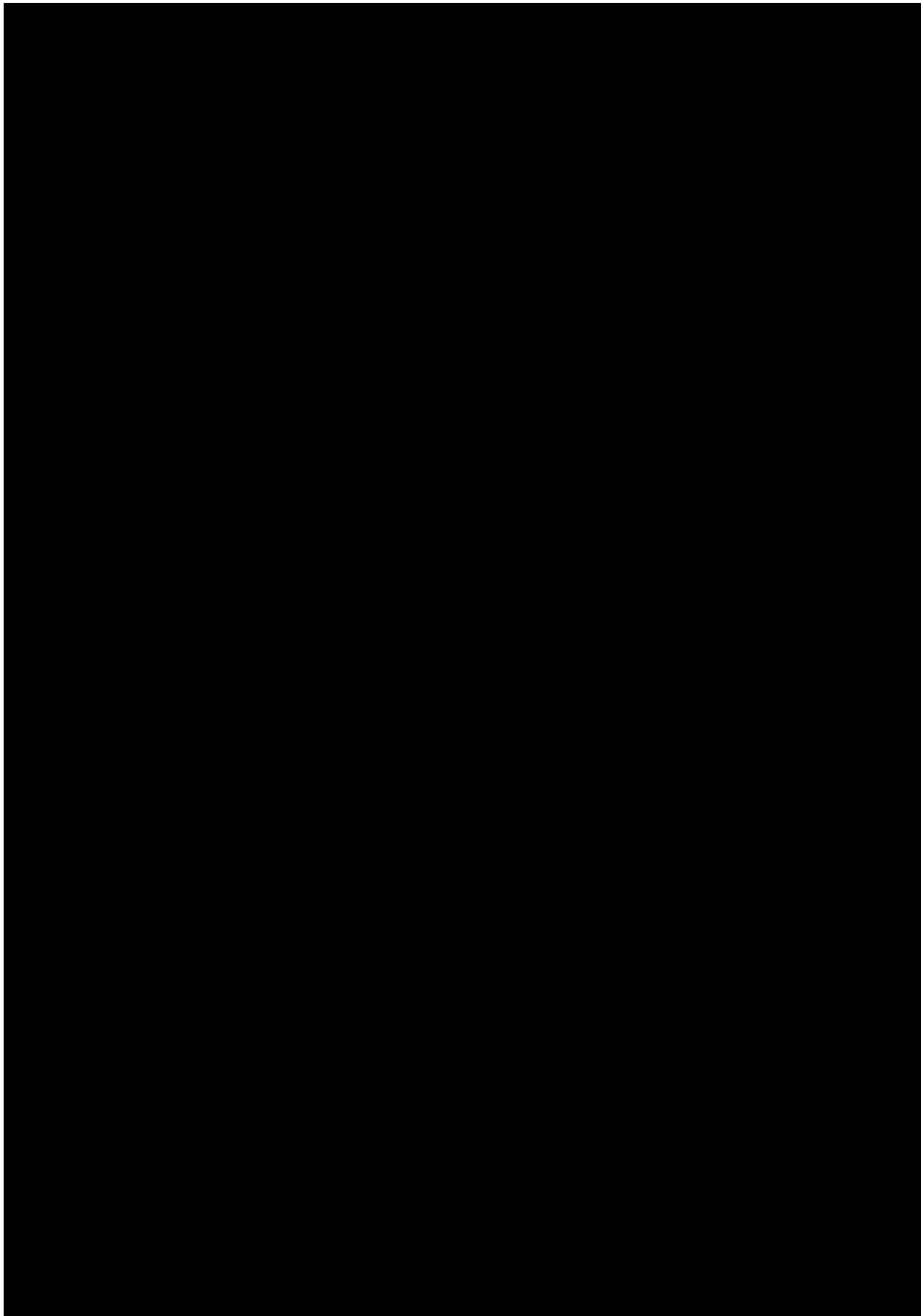
[Redacted text block]

[Redacted text block]

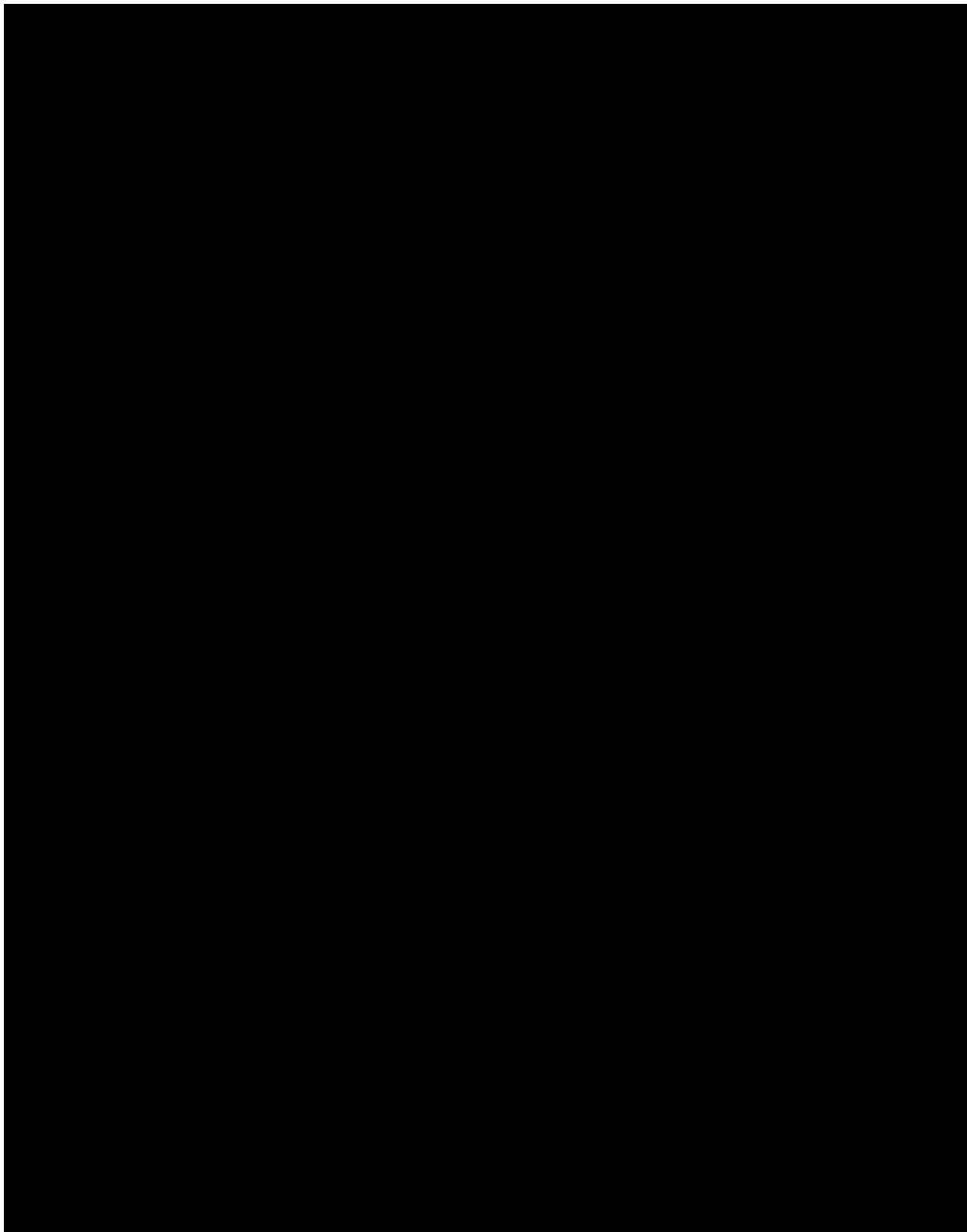
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⁴ W opraciu o dane z pojedynczego badania podającego liczbę zgonów w całym okresie badania (traktowane jako dane dychotomiczne) i może nie być porównywana z innymi metodami statystycznymi zastosowanymi w tej analizie–.

⁵ W opraciu o dane z pojedynczego badania podającego liczbę zgonów w całym okresie badania (traktowane jako dane dychotomiczne) i nie może być porównywana z innymi metodami statystycznymi zastosowanymi w tej analizie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

7. DODATKOWE BADANIA DLA OLAPARYBU STOSOWANEGO W SKOJARZENIU Z ABIRATERONEM I PREDNIZONEM LUB PREDNIZOLONEM W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZERZUTOWYM, OPORNYM NA KASTRACJĘ RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO

7.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA DODATKOWYCH BADAŃ DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 2 dodatkowe randomizowane badania kliniczne:

- NCT01972217 [21]-[29] oceniające efektywność kliniczną olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w bezpośrednim porównaniu do, abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem z powodu mCRPC;
- BRCAAWAY [30]-[32] oceniające efektywność kliniczną między innymi olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem, w bezpośrednim porównaniu do abirateronu i prednizonu a także do olaparybu stosowanego w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z mutacjami BRCA1, BRCA2 i/lub ATM.

Charakterystyka oraz wszystkie wyniki i wnioski z ww. badań znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.5). Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

7.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z DODATKOWYCH BADAŃ DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

Tabela 30. Zestawienie kluczowych danych dotyczących metodologii dodatkowych badań randomizowanych dla olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.

Badanie	Projekt badania	Porównanie	Populacja	Okres obserwacji/leczenia
Badanie NCT01972217 [21]-[29]	Badanie II fazy, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie grup równoległych, podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Przed fazą randomizowaną została przeprowadzona otwarta faza run-in, celem której celem była ocena bezpieczeństwa stosowania olaparybu – w ramach tej fazy dokonywano eskalacji dawki olaparybu od 200 do 300 mg, 2x dobę (stosowanego wraz z abirateronem), przez co najmniej 14 dni (N=16). Faza randomizowana: <u>Grupa badana:</u> olaparyb + abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71. <u>Grupa kontrolna:</u> abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo, N=71. Dawka olaparybu zgodna z ChPL Lynparza® [50]	Dorośli pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujący wcześniej docetaksel (czyli dalsza linia leczenia niż w badaniu PROpel)	Leczenie do progresji choroby lub braku korzyści klinicznej <u>Mediana czasu leczenia (do września 2017 roku)</u> 309 dni (IQR: 145–457) w przypadku grupy badanej i 253 dni (IQR: 113–421) w grupie kontrolnej. Mediana czasu trwania leczenia abirateronem wyniosła 338 dni (IQR: 169-588) w grupie badanej w porównaniu z 253 dniami (130-429) w grupie kontrolnej. <u>Mediana okresu obserwacji (do września 2017 roku):</u> - 15,9 miesiąca (IQR: 8,1-25,5) w grupie badanej i 24,5 miesiąca (IQR: 8,1-27,6) w grupie kontrolnej.
Badanie BRCAAWAY [30]-[32]	Badanie II fazy, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, w układzie grup skrzyżowanych, podejście do testowanej hipotezy: <i>prawdopodobnie superiority</i> dla porównania względem monoterapii. Wyniki opisane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego	<u>Grupa badana I:</u> Abirateron+prednizon, N=17; <u>Grupa badana II:</u> olaparyb, N=17; <u>Grupa badana III:</u> olaparyb + abirateron + prednizon, N=19. <u>Kohorta eksploracyjna</u> (pacjenci z defektami naprawy DNA innymi niż ATM, BRCA1, BRCA2): olaparyb, N=brak danych. Dawka olaparybu zgodna z ChPL Lynparza® [50]	Dorośli pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacjami BRCA1, BRCA2 i/lub ATM.	<u>Okres leczenia:</u> brak danych. <u>Okres obserwacji:</u> - do dwóch lat; w dostępnych abstraktach mediana (zakres) okresu obserwacji wyniosła: 8,3 (0,8; 33,3), 12,2 (2,7; 21,8) i 16,8 (2,9; 41,7) miesięcy w odpowiednio w grupach I, II i III.

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, IQR – rozstęp międzykwartyłowy.

Badanie NCT01972217 [21]-[29] (faza randomizowana) - wyniki

W okresie od listopada 2014 roku do lipca 2015 roku, łącznie 142 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania przydzielonych zostało losowo (w stosunku 1:1) do dwóch grup:

- grupy badanej, w której stosowano olaparyb (w postaci tabletek, 300 mg dwa razy dziennie) w skojarzeniu z abirateronem (1000 mg, 1x dobę) i prednizonem lub prednizolonem (5 mg, 2x dobę), N=71;
- grupy kontrolnej, w której stosowano abirateron (1000 mg, 1x dobę) w skojarzeniu z prednizonem

lub prednizolonem (5 mg, 2x dobę) oraz placebo imitujące olaparyb, N=71 [21].

Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub braku korzyści klinicznej (w ocenie badacza); pacjentom pozwolono przerwać podawanie olaparybu, abirateronu lub placebo indywidualnie według uznania badacza. **Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu** był czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji choroby lub zgonu w ocenie badacza (rPFS) [21].

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujących wcześniej docetaksel wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$):
 - dłuższym czasem wolnym od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (o 5,6 miesiąca; redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu o 35%); trend na korzyść olaparybu wykazano we wszystkich subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status mutacji HRR;
 - większym prawdopodobieństwem uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie w postaci stabilizacji choroby (NNT=4);
- brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie:
 - czasu do drugiej progresji choroby lub zgonu, widoczny był jednakże wyraźny trend na korzyść grupy leczonej olaparybem (wydłużenie czasu do drugiej progresji choroby lub zgonu o 4,8 miesiąca);
 - czasu do zgonu (tj. przeżycia całkowitego), w tym ryzyka wystąpienia zgonu, widoczny był jednakże trend na korzyść grupy leczonej olaparybem (wydłużenie czasu do zgonu o 1,9 miesiąca);
 - czasu do pierwszej i drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu; widoczny był jednakże trend na korzyść grupy leczonej olaparybem (wydłużenie czasu o kolejno 3,8 miesiąca i 1,6 miesiąca);
 - prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, w tym całkowitej odpowiedzi na leczenie czy odpowiedzi na leczenie określonej na podstawie redukcji poziomu PSA;
 - jakości życia związanej ze zdrowiem ocenianej w kwestionariuszu FACT-P (w tym FACT-P TOI) jak prawdopodobieństwa istotnego klinicznie pogorszenia lub poprawy jakości życia ocenianej w kwestionariuszu FACT-P;
 - nasileniu bólu ocenianego w BPI-SF, w tym najgorszego bólu, bólu kostnego, ciężkości bólu, wpływu bólu na codzienne funkcjonowanie jak również czasu do pogorszenia nasilenia bólu.

Tabela 31. Wyniki z badania NCT01972217 dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – populacja ogólna, dane zbierane do września 2017 roku (finalna analiza) [21]-[29].

Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo, N=71	HR*/RR^/ RB^ [95% CI]	Wartość p
Czas wolny do radiologicznej progresji choroby lub zgonu, mediana (miesiące) [95% CI]	13,8 [10,8; 20,4], N=71	8,2 [5,5; 9,5], N=71	HR=0,65 [0,44; 0,97]	0,034*
Czas do drugiej progresji choroby lub zgonu, mediana (miesiące) [95% CI]	23,3 [17,4; NR]	18,5 [16,1; 23,8]	HR=0,79 [0,51; 1,21]	0,28*
Przeżycie całkowite - czas do zgonu, mediana (miesiące) [95% CI]	22,7 [17,4; 29,4]	20,9 [17,6; 26,3]	HR=0,91 [0,60; 1,38]	>0,66*
Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, mediana (miesiące) [95% CI]	13,5 [11,1; 17,2]	9,7 [7,3; 12,9]	HR=0,78 [0,54; 1,13]	0,19 (nominalne) *
Czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, mediana (miesiące) [95% CI]	19,6 [16,5; 25,1]	18,0 [16,9; 20,6]	HR=0,81 [0,55; 1,20]	0,29 (nominalne) *
Pacjenci z ogólną obiektywną odpowiedzią na leczenie, n (%)	9 (27%)	12 (32%)	OR=0,81 [0,28; 2,26] RB=0,86 [0,42; 1,75]	0,628 (nominalne) >0,05^
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Pacjenci z najlepszą uzyskaną odpowiedzią na leczenie w postaci stabilizacji choroby, n (%)	16 (48%)	8 (21%)	RB=2,30 [1,17; 4,71]	<0,05^ NNT=4 [3; 20]
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie określoną na podstawie redukcji poziomu PSA, n/N (%)	34/71 (48%)	30/71 (42%)	RB=1,13 [0,79; 1,64]	<0,05^
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana (miesiące) [IQR]	17,8 [8,3-NC]	12,1 [6,6; NC]	bd	-
Skorygowana zmiana względem wartości wyjściowych w FACT-P TOI podczas wszystkich wizyt, średnia [95% CI]	0,10 [-2,50; 2,71]	-1,20 [-4,15; 1,74]	Różnica między grupami: 1,30 [-2,70; 5,30]*	0,52*
Skorygowana zmiana względem wartości wyjściowych w całkowitym wyniku FACT-P podczas wszystkich wizyt, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] – analiza <i>post-hoc</i>	-0,60 [-4,17; 2,95]	-2,09 [-6,13; 1,97]	Różnica między grupami: 1,48 [-3,96; 6,92]*	0,59*
Zmiana względem wartości wyjściowych w nasileniu najgorszego bólu w BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	bd	bd	Różnica między grupami: Tydzień 72: -1,13 [-2,79; 1,13] Tydzień 96: 1,89 [-1,80; 5,58]	>0,05 dla wszystkich punktów czasowych^

Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo, N=71	HR*/RR [^] / RB [^] [95% CI]	Wartość p
Zmiana względem wartości wyjściowych w nasileniu ciężkości bólu w BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	bd	bd	Różnica między grupami: Tydzień 72: -0,60 [-1,88; 0,68] Tydzień 96: 1,17 [-1,50; 3,85]	>0,05 dla wszystkich punktów czasowych [^]
Zmiana względem wartości wyjściowych w ocenie wpływu bólu na codzienne życie BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	bd	bd	Różnica między grupami: Tydzień 72: -1,53 [-3,31; 0,25] Tydzień 96: 0,34 [-1,78; 2,46]	>0,05 dla wszystkich punktów czasowych [^]

*wartości podane w referencji. [^]wartości obliczone przez Autorów Analizy. BPI-SF – Krótki Inwentarz Bólu (krótka forma); FACT-P - Narzędzie do oceny funkcjonowania pacjentów z chorobą nowotworową – rakiem gruczołu krokowego [prostaty]; TOI - Sumaryczny wskaźnik dobrostanu fizycznego i funkcjonalnego oraz kluczowych objawów raka prostaty, uzyskany na podstawie kwestionariusza FACT-P; NR – nie osiągnięto.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujących wcześniej docetaksel, wiązało się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:
 - zdarzeń niepożądanych o 1-2 stopniu nasilenia, zdarzeń niepożądanych 3 stopnia nasilenia, zdarzeń niepożądanych 5 stopnia nasilenia (tj. zakończonych zgonem);
 - następujących zdarzeń niepożądanych o 3 stopniu nasilenia: nudności, bólu pleców, zmęczenia, osłabienia, wymiotów, obniżenia apetytu, biegunki, duszności, kaszlu, bólu kości, infekcji dróg moczowych, bólu stawów, neutropenii, hipokaliemii, zapalenia płuc, mięśniowo-szkieletowego bólu klatki piersiowej;
 - następujących zdarzeń niepożądanych o 4 stopniu nasilenia: niedokrwistości i zapalenia płuc;
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym ryzykiem wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (NNH=7);
 - zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia (NNH=3);
 - zdarzeń niepożądanych 4 stopnia nasilenia (NNH=14);
 - nieciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=6);
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=6), w tym związanych z zastosowanym leczeniem (NNH=11) czy ciężkich sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (NNH=11);
 - wstrzymania dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych (NNH=4), redukcji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych (NNH=5) czy przerwania leczenia z powodu zdarzeń

niepożądanych (NNH=5);

- o następujących zdarzeń niepożądanych o 3 stopniu nasilenia: niedokrwistości (NNH=5) i zawału mięśnia sercowego (NNH=17);

w czasie analizy danych we wrześniu 2017 roku.

Tabela 32. Wyniki z badania NCT01972217 dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących profilu bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – populacja ogólna, dane zbierane do września 2017 roku (finalna analiza) [21].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo, N=71	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	66 (93%)	57 (80%)	1,16 [1,02; 1,35]	<0,05	NNH=7 [4; 64]
Zdarzenia niepożądane 1-2 stopnia nasilenia	28 (39%)	37 (52%)	0,76 [0,52; 1,08]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia	38 (54%)	20 (28%)	1,90 [1,25; 2,95]	<0,05	NNH=3 [2; 10]
Zdarzenia niepożądane 3 stopnia nasilenia	29 (41%)	19 (27%)	1,53 [0,96; 2,47]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane 4 stopnia nasilenia	5 (7%)	0 (0%)	Peto OR=7,83 [1,32; 46,38]	<0,05	NNH=14 [6; 59]
Zdarzenia niepożądane 5 stopnia nasilenia (tj. zakończone zgonem)	4 (6%)	1 (1%)	4,00 [0,62; 26,30]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	24 (34%)	13 (18%)	1,85 [1,04; 3,33]	<0,05	NNH=6 [3; 98]
Nieciężkie zdarzenia niepożądane	63 (88,7%)	52 (73,2%)	RR=1,21 [1,03; 1,45]	<0,05	NNH=6 [3; 37]
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	7 (10%)	1 (1%)	7,00 [1,17; 43,11]	<0,05	NNH=11 [5; 93]
Ciężkie sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane	7 (10%)	1 (1%)	7,00 [1,17; 43,11]	<0,05	NNH=11 [5; 93]
Wstrzymanie dawkowania olaparybu lub placebo z powodu zdarzeń niepożądanych	24 (34%)	9 (13%)	2,68 [1,37; 5,32]	<0,05	NNH=4 [2; 13]
Redukcja dawki olaparybu lub placebo z powodu zdarzeń niepożądanych	13 (18%)	0 (0%)	Peto OR=8,90 [2,86; 27,73]	<0,05	NNH=5 [3; 9]
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	21 (30%)	7 (10%)	3,00 [1,41; 6,56]	<0,05	NNH=5 [3; 14]

^wartości obliczone przez Autorów analizy.

Badanie BRCAAWAY [30]-[32] - wyniki

Pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania przydzielonych zostało losowo (w stosunku 1:1) do trzech grup:

- grupy badanej I, leczonej abirateron (1000 mg, 1x dobę) + prednizon (5 mg, 2x dobę), N=17;
- grupy badanej II, stosującej olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg 2x dobę przez 28 dni, w cyklach 28-dniowych, N=17.
- grupy badanej III, stosującej olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg 2x dobę przez 28 dni, w cyklach 28-dniowych + abirateron (1000 mg, 1x dobę) + prednizon (5 mg, 2x dobę), N=19.

Wszystkie ww. terapie były stosowane w ramach I linii leczenia mCRPC, a pacjenci leczeni pojedynczym lekiem (w grupach I i II) mogli być przestawieni na terapię stosowaną w drugiej równolegle leczonej grupie chorych w przypadku progresji choroby.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem, w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z mutacjami BRCA i/lub ATM wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższym czasem wolnym od obiektywnej progresji choroby;
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania niewykrywalnego poziomu PSA jak również redukcji poziomu PSA $\geq 50\%$, niemniej jednak widoczny był trend na korzyść grupy leczonej olaparybem.

Odsetek pacjentów bez progresji choroby w 12 miesiącu terapii był ponad dwukrotnie wyższy w grupie leczonej olaparybem w porównaniu z grupą niestosującą olaparybu.

Tabela 33. Wyniki z badania BRCAAWAY [30]-[32] dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem, w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z mutacjami BRCA i/lub ATM.

Punkt końcowy	Grupa badana III Olaparyb +abirateron +prednizon, N=19	Grupa badana I abirateron +prednizon, N=17	HR [^] /RB* [95% CI]	P
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), mediana [95% CI] (miesiące)	NR [23,8; NA]	11,0 [7,4; NA]	HR=0,19 [0,06; 0,61]	<0,05 [^]
Odsetek pacjentów wolnych od progresji po 12 miesiącach, n [95% CI]	95% [0,85; 1,0]	42% [0,22; 0,80]	-	-
Pacjenci z redukcją poziomu PSA $\geq 50\%$, n (%)	16* (85%)	13* (79%)	RB=1,10 [0,77; 1,64]	>0,05 [^]
Nadir poziomu PSA, mediana [95% CI] (ng/ml)	0,50 [0,10; 2,13]	2,17 [0,44;	-	-

*wartości podane w referencji. [^]wartości obliczone przez Autorów Analizy (dla porównania grupy III z grupą I). NA – niemożliwe do oszacowania, NR – nie osiągnięto, PSA – swoisty antygen sterczowy.

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa podano dla 3 grup badanych łącznie. Ogółem u 43/59 (73%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (najczęściej zmęczenie, nudności i niedokrwistość).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Podsumowując, wyniki z zakresu skuteczności z badań dodatkowych dla olaparybu są zasadniczo spójne z wynikami badania PROpel i wskazują na wysokie korzyści kliniczne z dodania olaparybu do terapii abirateronem (i prednizonem lub prednizolonem), w populacji dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.

8. 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), w postaci: ChPL Lynparza® [50], streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [51], Planu zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu Lynparza® [52], zalecenia *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) dla produktu leczniczego Lynparza® [53], [54];
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w postaci ulotki informacyjnej dla produktu leczniczego Lynparza® [55];
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* - dane ze zgłoszeń [raportów] o działaniach niepożądanych, zgłaszanych do tej instytucji [56].

Poza ww. publikacjami, na stronach internetowych *Health Canada* i Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB) nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania olaparybu.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono także wyniki przeglądu systematycznego z meta-analizą, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania olaparybu – Ruiz-Schutz i wsp. 2019 [57].

Szczegółowe omówienie wyników z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa olaparybu, w oparciu o dane wyekstrahowane z wyżej wymienionych źródeł, znajduje się w Aneksie, rozdziale 15.7.

8.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU

Ocena profilu bezpieczeństwa olaparybu przedstawiona w raportach/publikacjach agencji EMA [50]-[53], FDA [55] oraz dane w bazie Lareb [56] i przeglądzie Ruiz-Schutz i wsp. 2019 [57] obejmowała bezpieczeństwo stosowania badanego preparatu nie tylko u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, ale także w populacji pacjentów z różnymi typami nowotworów litych (m.in. rakiem piersi, rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej, gruczolakorakiem trzustki).

Olaparyb jest preparatem ogólnie dobrze tolerowanym, a zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie leczenia są najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilone (stopień 1. lub 2. według CTCAE), i 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, HRR jak również bez tego typu zaburzeń [50], [51], [52], [55].

Zbiornicze dane przedstawione przez *European Medicines Agency* (EMA) w ChPL dla produktu leczniczego Lynparza® [50] 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, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie, ból głowy, neutropenia, kaszel, zaburzenia smaku, leukopenia, zawroty głowy, duszność i niestrawność. 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%) [50].

Podobne zależności co do najczęściej występujących działań niepożądanych, w tym prowadzących do przerwania leczenia, obserwowano w badaniach, w których olaparyb był stosowany z lekiem hormonalnym nowej generacji. W przypadku stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem (i prednizonem lub prednizolonem) działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki to niedokrwistość (17,1%), uczucie zmęczenia/astenia (5,5%), nudności (4,1%), neutropenia (3,4%), wymioty (2,3%), biegunka (2,1%) oraz zdarzenia zakrzepicy żyłnej (2,1%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do definitywnego zakończenia.[50]. Wyniki przeglądu systematycznego Ruiz-Schutz i wsp. 2019 [57], w którym przeprowadzono meta-analizę badań randomizowanych dotyczących zastosowania olaparybu (w monoterapii lub w dowolnej terapii skojarzonej) wskazują, że w porównaniu do grupy kontrolnej (placebo lub dowolna aktywna terapia), zastosowanie tego leku istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia niedokrwistości i zmęczenia, zarówno i dowolnym stopniu nasilenia jak i o ≥ 3 stopniu nasilenia.

Inną kwestią z zakresu bezpieczeństwa terapii olaparybem, związaną z mechanizmem jego działania może być potencjalne zwiększenie częstości mutacji, które może predysponować do rozwoju zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej. Zdarzenia te występowały niezbyt często w przypadku stosowania monoterapii olaparybem w dawce terapeutycznej w badaniach klinicznych, we wszystkich wskazaniach (0,8%); częstość występowania wyniosła 0,5%, z uwzględnieniem zdarzeń zgłaszanych w długookresowej obserwacji bezpieczeństwa. Należy zaznaczyć, że 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 [50], [52], [55]. Odpowiednie ostrzeżenia dotyczące ryzyka rozwoju wtórnych nowotworów zostały

zamieszczone ChPL Lynparza® [50] oraz Planie Zarządzania Ryzykiem opracowanym przez agencję EMA [52], jak i w ulotce informacyjnej zatwierdzonej przez amerykańską FDA [55].

Co interesujące, w badaniu PROpel u mężczyzn, którzy otrzymali olaparyb w skojarzeniu z abirateronem jako leczenie pierwszego rzutu z powodu mCRPC, odnotowano występowanie żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych (głównie zatorowości płucnej), których częstość występowania wniosła 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. Niemniej jednak należy monitorować pacjentów w celu wykrycia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej oraz podjąć odpowiednie leczenie [50].

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 9 stycznia 2024 roku zgłoszono bezpośrednio 25 raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania olaparybu, w tym 11 dotyczących ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych [56]. Do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania olaparybu niezależnie od dawki oraz wskazania należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej, nowotwory, zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia krwi i układu limfatycznego, co jest zasadniczo zbieżne z danymi z innych referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

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. W przypadku stosowania olaparybu w terapii skojarzonej, ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych może być wyższe, co wynika z faktu nakładania się toksyczności jednocześnie stosowanych preparatów, zatem należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem bezpieczeństwa. Znamienne korzyści kliniczne wynikające z terapii olaparybem, w postaci przede wszystkim wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, przekładają się na opóźnienie konieczności rozpoczęcia kolejnej linii leczenia i przewyższają ryzyko wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych, czego efektem jest rejestracja tego leku w szerokim spektrum różnych noworworów złośliwych, w tym raka gruczołu krokowego, gruczolakoraka trzustki, raka piersi czy raka jaja jajnika, jajowodu i otrzewnej.

9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono 16 przeglądów systematycznych, w których uwzględniono wyniki dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w populacji pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, w tym:

- 9 przeglądów systematycznych z meta-analizą: Wang i wsp. 2021 Schettini i wsp. 2021 [36], Wu i wsp. 2021 [40], Chen i wsp. 2023 [42], Bowling i wsp. 2023 [43], Fallara i wsp. 2023 [44], Luo i wsp. 2023 [46], Maiorano i wsp. 2023 [47], Liu i wsp. 2023 [48], Warli i wsp. 2023 [49];
- 7 przeglądów systematycznych bez meta-analizy: Yanagisawa i wsp. 2023 [34], Nindra i wsp. 2023 [35], Antonarakis i wsp. 2020 [37], Ratta i wsp. 2020 [38], Tisseverasinghe i wsp. 2023 [39], Yang i wsp. 2023 [41], Posdich i wsp. 2023 [45].

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 15.11. Szczegółowe dane dotyczące metodyki oraz wyniki z odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 15.8 natomiast poniżej zamieszczono ich podsumowanie.

9.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

Celem większości zidentyfikowanych przeglądów systematycznych była ocena korzyści klinicznych ze stosowania różnych terapii systemowych, w tym olaparybu, w leczeniu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego [34], [35], [37], [38], [39], [40], [41], [45], [42], [43], [44], [46], [47], [48], [49] lub różnych nowotworów litych (w tym raka gruczołu krokowego) [36]. Jakość metodologiczną uwzględnionych opracowań oceniono jako niską [36], [43], [48] lub krytycznie niską [34], [35], [37], [38], [39], [40], [41], [45], [44], [47] głównie z uwagi na brak stwierdzenia, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem, brak pełnej listy badań wykluczonych wraz z przyczynami wykluczenia czy też brak oceny jakości metodologicznej włączonych badań z zastosowaniem odpowiedniego narzędzia/skali. W przypadku opracowań [42], [46], [49] jakość oceniono jako umiarkowaną/niską w skali AMSTAR II.

We wszystkich opracowaniach uwzględniono wyniki badania PROpel [1]-[20] i/lub badania NCT01972217 [21]-[29], w których porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii olaparybem stosowanym z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, których wyniki opisano szczegółowo w niniejszej Analizie klinicznej.

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wskazują że inhibitory PARP

(PARPi), w tym olaparyb stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, stanowią skuteczną i obiecującą opcję leczenia zarówno pierwszej linii przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, jak również po wcześniejszym leczeniu docetakselem [34]-[49]. Dodanie olaparybu do terapii abirateronem i kortykosterydem istotnie wydłuża przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby lub zgonu a ponadto obserwowany jest trend wskazujący na wydłużenie przeżycia całkowitego.

W badaniu PROpel pomimo, że zdarzenia niepożądane stopnia nasilenia ≥ 3 (47,2 vs 38,2%) i przerwanie leczenia (13,8 vs 7,8%) występowały częściej grupie badanej (leczonej olaparybem) niż kontrolnej (stosującej placebo), to zgony z powodu zdarzeń niepożądanych występowały z podobną częstością w obu grupach (4,0 vs 4,3%). Stosowanie olaparybu w populacji pacjentów z mCRPC, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych, w tym niedokrwistości, trombocytopenii i neutropenii [35], [38], [43], [46], [47], [49], jak również niektórych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych, w tym nudności, osłabienia, zmniejszenia apetytu i biegunki [49], [46], co jest ogólnie spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa inhibitorów PARP [35], [35], [38], [43], [46], [47], [49].

Podsumowując, wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych są spójne z wynikami analizy klinicznej, i wskazują na skuteczność stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w terapii pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. Obserwowane korzyści kliniczne ze stosowania rozpatrywanej interwencji są widoczne niezależnie od statusu mutacji BRCA czy HRR.

10. DYSKUSJA

Rak gruczołu krokowego (C61), zgodnie z danymi epidemiologicznymi przedstawionymi w rozdziale 3, **jest najczęściej rozpoznawanym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi drugą przyczynę zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce [130], [131].** Zwiększająca się sukcesywnie zapadalność na raka prostaty stanowi narastający problem zdrowotny zarówno w Polsce jak i w Unii Europejskiej. **Nowotwór ten generuje wysokie obciążenie zarówno społeczne i ekonomiczne, co wynika przede wszystkim z wysokiego ryzyka przedwczesnego zgonu, niezdolności do pracy czy niepełnosprawności chorych, a także z wysokich kosztów terapii. Szczególnie wysokie koszty generuje przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego.**

Pomimo wprowadzenia w ostatnich latach do lecznictwa nowych leków hormonalnych (leków hormonalnych nowej generacji), takich octan abirateron, enzalutamid, apalutamid czy darolutamid [136], [137], leczenie raka gruczołu krokowego, a szczególnie opornego na kastrację, stanowi nadal wyzwanie dla współczesnej medycyny. **W przypadku mCRPC niemożliwe jest całkowite wyleczenie choroby, dlatego rokowanie jest niekorzystne a 5-letnie wskaźniki przeżycia szacowane są na około 30% z medianą rzeczywistego czasu do progresji choroby wynosząca do 10 miesięcy w przypadku I linii leczenia.** Co istotne, w Polsce wskaźniki przeżycia są niższe niż ogółem w Unii Europejskiej; zatem wysoce niezaspokojoną potrzebą jest wprowadzanie do lecznictwa skutecznych **terapii dających możliwość długofalowego utrzymania odpowiedzi na leczenie przy jednoczesnym braku negatywnego wpływu na jakość życia, w sytuacji, gdy całkowite wyleczenie choroby jest niemożliwe [129].** Dostępne dane wskazują, że **po progresji podczas pierwszej linii leczenia** tylko 49% osób z mCRPC otrzymujących terapię pierwszego rzutu przedłużającą przeżycie kontynuuje leczenie drugiej linii po progresji, a tylko 43% otrzymuje terapię trzeciej linii [128]. Istnieje więc wyraźna niezaspokojona potrzeba wczesnego wdrożenia najskuteczniejszego dostępnego leczenia już od pierwszej linii leczenia aby zmaksymalizować korzyści dla pacjenta. Kolejnym istotnym aspektem jest **dostęp do terapii o niskiej toksyczności, która nie powodowałaby uciążliwych działań niepożądanych, pogorszenia stanu sprawności i konieczności dodatkowych terapii/wizyt w placówkach służby zdrowia, co pozwoliłoby na zmniejszenie obciążenia ekonomicznego płatnika publicznego a także poprawiło komfort życia pacjenta i jego opiekunów.**

Obecny status refundacyjny dostępnych opcji leczenia dla chorych z rakiem gruczołu krokowego, pomimo wprowadzenia zmian w programie lekowym B.56, dedykowanym leczeniu tego schorzenia w ostatnich latach, nadal nie pozwala w sposób optymalny prowadzić terapii pacjentów w tym obszarze. Program lekowy B.56 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10: C61)” w

obecnym kształcie, dopuszcza stosowanie inhibitora PARP, olaparybu w monoterapii, jedynie w subpopulacji pacjentów z mutacjami patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi w genie *BRCA1* lub *BRCA2* (germinalnymi lub somatycznymi), dopiero po progresji choroby podczas terapii lekiem hormonalnym nowej generacji [153], podczas gdy aktualnie zarejestrowane wskazanie dla olaparybu zostało niedawno rozszerzone o możliwość jego stosowania w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie [50].

Zatem celem niniejszej analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie, w ramach proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.56 „LECZENIE CHORYCH NA RAKA GRUCZOŁU KROKOWEGO (ICD-10: C61)” [121].

Wnioskowaną interwencją stanowi stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem. Olaparyb, należący do silnych inhibitorów ludzkich enzymów określanymi mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (PARP), jest pierwszym zarejestrowanym na świecie, w tym w Unii Europejskiej lekiem z tej grupy. Pojawiające się dane wykazują, że w opornych na kastrację rakach prostaty mogą występować defekty rekombinacji homologicznej, czyniąc te nowotwory wrażliwymi na hamowanie PARP [155]. Przesłanki te stanowiły podstawę do przeprowadzenia badań przedklinicznych, na modelach raka gruczołu krokowego, w których zaobserwowano występowanie skojarzonego działania przeciwnowotworowego inhibitorów PARP i leków hormonalnych nowej generacji. Wykazano, że enzym PARP uczestniczy w pozytywnej koregulacji szlaku sygnałowego receptora androgenowego (ang. *androgen receptor*, AR), co prowadzi do większej supresji genu docelowego dla AR, gdy szlaki sygnałowe PARP/AR zostają jednocześnie zahamowane. Stosowanie leków hormonalnych nowej generacji (NHA) hamuje transkrypcję niektórych genów HRR, wywołując tym samym niedobór HRR i zwiększoną wrażliwość na inhibitory PARP w mechanizmach niegenetycznych [50], [155], [156].

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano trzy randomizowane badania kliniczne, dotyczące zastosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w porównaniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w populacji dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego:

- podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy o akronimie PROpel [1]-[20], w ramach którego wnioskowaną interwencję stosowano w pierwszej linii leczenia mCRPC, stanowiące podstawę rejestracji olaparybu w rozpatrywanym wskazaniu i jednocześnie podstawę niniejszej

analizy klinicznej;

- podwójnie zaślepienie badanie kliniczne II fazy NCT01972217 [21]-[29], w którym wnioskowaną interwencję stosowano u pacjentów leczonych wcześniej docetakselem z powodu mCRPC, zatem w dalszej linii leczenia niż w badaniu PROpel [1]-[20] – z tego powodu badanie to zostało opisane w sekcji poświęconej dodatkowym badaniom dla olaparybu;
- otwarte badanie kliniczne II fazy akronimie BRCAAWAY [30]-[32], w którym uczestniczyli tylko pacjenci z mCRPC z mutacjami BRCA1, BRCA2 i/lub ATM, w związku z czym badanie to zostało opisane w sekcji poświęconej dodatkowym badaniom dla olaparybu.

Z uwagi na powyższe rozbieżności w zakresie populacji, przeprowadzenie meta-analizy ww. badań, pomimo zastosowania takich samych interwencji w grupie badanej jak i kontrolnej, uznano za niewskazane.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z zastosowaniem narzędzia Cochrane oceniono jako niskie w przypadku badań PROpel [1]-[20] oraz NCT01972217 [21]-[29], natomiast ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla badania BRCAAWAY [30]-[32] było niemożliwe do wiarygodnego określenia, z uwagi na fakt opublikowania wyników badania jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, w którym nie przedstawiono szczegółów metodyki.

Dodatkowo, z uwagi na brak badań dedykowanych bezpośredniemu porównaniu wnioskowanej interwencji z dodatkowym komparatorem – enzalutamidem, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego, na podstawie przeglądu systematycznego z meta-analizą siecią Lang 2023/Chen i wsp. 2023 [33], dostarczonymi przez Zamawiającego.

Do badania PROpel [1]-[20] rekrutowano dorosłych pacjentów tj. wieku ≥ 18 lat (lub ≥ 19 lat w przypadku Korei Południowej), z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym, przerzutowym gruczolakorakiem gruczołu krokowego, nieleczonych wcześniej abirateronem. Przerzutowy status choroby był definiowany jako co najmniej jeden udokumentowany przerzut w skanie kości [scyntygrafii] lub w tomografii komputerowej/badaniu metodą rezonansu magnetycznego. Ponadto, terapia przydzielona w badaniu była pierwszą terapią stosowaną w leczeniu mCRPC (tj. pacjenci nie mogli być wcześniej leczeni chemioterapią cytotoksyczną, nowymi lekami hormonalnymi ani innymi terapiami

ogólnoustrojowymi⁶); leczenie docetakselem było dozwolone podczas leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego oraz przerzutowego raka gruczołu krokowego w stadium hormonowrażliwości (tj. na etapie wrażliwości na kastrację). Oporność na kastrację definiowano jako progresję choroby pomimo stężenia testosteronu w surowicy <50 ng/dl (<2,0 nmol/l) w ciągu 28 dni przed randomizacją pomimo stosowania deprywacji androgenów za pomocą analogu hormonu uwalniającego gonadotropiny lub obustronnej orchiektomii, a wymagany stan sprawności pacjentów wynosił 0-1 w skali ECOG. Progresję PSA zdefiniowano przez co najmniej dwa wzrosty poziomu PSA w odstępie ≥ 1 tygodnia między każdym oznaczeniem. Wartość PSA podczas wizyty przesiewowej powinna być ≥ 1 $\mu\text{g/L}$ (1 ng/ml), [REDACTED]

W przypadku pozostałych badań pierwotnych dla olaparybu:

- w badaniu NCT01972217 [21]-[29] uczestniczyli dorośli pacjenci, z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym mCRPC, leczeni wcześniej docetakselem z powodu mCRPC, kwalifikujący się do leczenia abirateronem, w stanie sprawności w skali ECOG wynoszącym 0-2, bez pogorszenia obserwowanego w ciągu 2 tygodni przed badaniem;
- w badaniu BRCAAWAY [30]-[32] (w przypadku grup randomizowanych) uczestniczyli dorośli pacjenci, wcześniej nieleczeni z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym mCRPC, kwalifikujący się do leczenia abirateronem, z mutacjami w genach BRCA1, BRCA2 i/lub ATM, w stanie sprawności w skali ECOG wynoszącym 0-2.

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu PROpel [1]-[20], NCT01972217 [21]-[29] jak i BRCAAWAY [30]-[32], olaparyb stosowano w dawce 300 mg 2x dobę, abirateron w dawce 1000 mg 1x dobę a prednizon/prednizolon w dawce 5 mg

⁶ przed stadium mCRPC dozwolone było leczenie antyandrogenami drugiej generacji (z wyjątkiem abirateronu) bez progresji PSA/progresji klinicznej/progresji radiologicznej w trakcie leczenia, pod warunkiem przerwania leczenia co najmniej 12 miesięcy przed randomizacją.

2x dobę, co jest zgodne z charakterystykami poszczególnych produktów leczniczych [157] jak i zapisami proponowanego zmodyfikowanego programu lekowego [121].

W związku z powyższym reprezentatywność interwencji w badaniach PROpel [1]-[20], NCT01972217 [21]-[29] jak i BRCAAWAY [30]-[32] można uznać za bardzo wysoką, podobnie jak reprezentatywność głównego komparatora (tj. abirateronu stosowanego z prednizonem/prednizolonem).

[REDACTED]

W badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej 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, czas przeżycia całkowitego a także odpowiedź na zastosowane leczenie zgodnie z powszechnie przyjętymi kryteriami RECIST 1.1 (dla tkanek miękkich) lub *Prostate Cancer Working Group-3* w przypadku zmian w kościach, które są najczęstszym miejscem przerzutów raka gruczołu krokowego, przyczyniających się do ryzyka wystąpienia patologicznych złamań [158], [159]. Ponadto dokonywano oceny odpowiedzi na leczenie z uwzględnieniem redukcji poziomu swoistego antygenu sterczowego (PSA), który jest stosowany jako marker choroby [160].

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. W uwzględnionych badaniach oceniano jakość życia związaną ze zdrowiem, za pomocą specyficznych kwestionariuszy dedykowanych pacjentom z nowotworem prostaty (np. *Functional Assessment of Cancer Therapy – prostate; FACT-P*) jak również oceniających nasilenie bólu (Krótki Inwentarz Bólu; BPF-SF czy konieczność stosowania opioidowych leków przeciwbólowych). W zakresie profilu bezpieczeństwa analizowano częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych, zdarzeń/działań niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia, przerwania leczenia czy zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych, ze szczególnym uwzględnieniem objawowych zdarzeń niepożądanych związanych z układem kostnym.

Wyniki badania PROpel [1]-[20] wskazują, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w porównaniu do głównego komparatora zdefiniowanego w niniejszej

analizie, tj. samego abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, w leczeniu pierwszej linii pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego istotnie statystycznie i klinicznie wydłużyło przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej chorych, niewyselekcjonowanych pod względem statusu mutacji HRR (tj. z dowolnym statusem mutacji HRR). Ocena rPFS przeprowadzona przez badacza została potwierdzona podczas centralnej oceny dokonanej przez zamaskowanych, niezależnych ekspertów. Należy zaznaczyć, że wyraźna separacja krzywych Kaplana-Meiera pomiędzy grupą badaną a kontrolną widoczna była od około 5 miesiąca terapii, a wydłużenie rPFS przełożyło się na znamienne wydłużenie czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, czasu do drugiej progresji choroby lub zgonu jak również na wydłużenie czasu do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Pomimo, że w finalnej analizie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie przeżycia całkowitego, to mediana czasu przeżycia całkowitego była o 7,4 miesiąca dłuższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, zatem uzyskany wynik wydaje się być istotny klinicznie [2].

Wyniki badania PROpel [1]-[20] stanowią potwierdzenie wyników badania II fazy NCT01972217 [21]-[29], w którym również wykazano znamienne wydłużenie przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby lub zgonu, pomimo, że w badaniu uczestniczyli pacjenci stosujący uprzednio docetaksel, a więc chorzy bardziej obciążeni wcześniejszymi terapiami z powodu mCRPC.

Co istotne, zastosowanie wnioskowanej interwencji w populacji pacjentów mCRPC wiązało się z porównywalnym do podawania komparatora (tj. abirateronu z prednizonem lub prednizolonem) wpływem na jakość życia związaną ze zdrowiem, ocenianą na podstawie wyników kwestionariusza FACT-P i FACT-G jak również porównywalnym wpływem na nasilenie bólu czy ryzyko konieczność stosowania opioidów w celu uśmierzania bólu, o czym świadczą wyniki zarówno badania PROpel [1]-[20] jak i NCT01972217 [21]-[29].

Wyniki zidentyfikowanych opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych) [34]-[49] są spójne z wynikami analizy klinicznej, ponieważ opierają się na tych samych badaniach dla wnioskowanej interwencji, tj. PROpel [1]-[20] i/lub badania NCT01972217 [21]-[29].

Wyniki analizy bezpieczeństwa badań uwzględnionych w analizie klinicznej wskazują, że dodanie olaparybu do abirateronu zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia czy prowadzących do przerwania leczenia, w szczególności niedokrwistości. Jednak profil zdarzeń niepożądanych dla abirateronu i olaparybu był zgodny z ich znanymi indywidualnymi profilami toksyczności i nie sugerował, że terapia skojarzona zwiększała toksyczność któregoś z leków. Należy zaznaczyć, że hematologiczne zdarzenia niepożądane są ogólnie typowe dla terapii inhibitorami PARP [43], [47]. Toksyczność terapii skojarzonej olaparybu z

abirateronem była najczęściej możliwa do opanowania, w tym poprzez przerwanie podawania, zmniejszenie dawki i standardowe leczenie wspomagające w razie potrzeby [2], [161]. Należy zaznaczyć, że profil bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej interwencji w finalnej analizie danych (w październiku 2022 roku) był spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w czasie pierwotnej analizy (w 2021 roku) i dłuższym okresie obserwacji nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów. Częstość występowania niedokrwistości stopnia 3. lub wyższego była mniejsza niż obserwowana w innych badaniach inhibitorów PARP (talazoparybu, niraparybu) stosowanych w skojarzeniu z NHA [163], [164], a większość przypadków niedokrwistości leczono poprzez zmniejszenie dawki olaparybu lub tymczasowe przerwanie leczenia [1], [2].

W badaniu NCT01972217 [21]-[29] incydenty sercowo-naczyniowe wystąpiły u większej liczby pacjentów w ramieniu leczonym olaparybem i abirateronem. W badaniu PROpel nie zaobserwowano różnicy w ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych między dwiema grupami, co sugeruje, że brak równowagi w badaniu II fazy mógł wynikać z małej liczebności populacji. W badaniu PROpel wykazano natomiast zwiększone ryzyko wystąpienia zatorowości płucnej w grupie leczonej olaparybem w porównaniu z placebo (3,3% vs 0,8%), co spowodowało, że żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, a w szczególności zatorowość płucna, zostały uznane za nowe działania niepożądane olaparybu. Podobne relacje zaobserwowano w badaniu PROfound, w którym zatorowość płucna wystąpiła u 5% pacjentów z mCRPC w ramieniu olaparybu i 0,8% pacjentów w ramieniu kontrolnym abirateronu lub enzalutamidu [90]. Obecnie mechanizm tego efektu nie jest znany, ale pacjenci z żylnymi powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie mogą podlegać większemu ryzyku dalszego występowania tych zdarzeń i powinni być odpowiednio monitorowani w trakcie leczenia olaparybem [50]. Co interesujące, w badaniu PROpel, w grupie leczonej olaparybem odnotowano istotnie więcej przypadków Covid-19 w porównaniu z grupą kontrolną; przyczyny tej nierównowagi są zbyt złożone, aby je ustalić, ze względu na różnice w rozwoju pandemii w różnych krajach oraz w regionalnych obostrzeniach.

Analizując profil bezpieczeństwa olaparybu w postaci tabletek należy ponadto zaznaczyć, że lek ten jest od wielu lat stosowany w leczeniu różnych nowotworów, a wskazania do jego stosowania obejmują ponadto inne nowotwory, w tym gruczolakoraka trzustki, raka piersi czy jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej. Profil bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji jest dobrze poznany w toku wieloletnich badań a sposoby postępowania z działaniami niepożądanymi odpowiednio opisane w ChPL [50].

Nie zidentyfikowano żadnego badania uwzględniającego bezpośrednie porównanie olaparybu (stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem) z dodatkowym komparatorem tj. enzalutamidem, w rozpatrywanej populacji pacjentów, co stanowi ograniczenie niniejszej analizy klinicznej. Wyniki meta-analizy sieciowej Chen i wsp. 2023 [33] [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie

Olaparyb jest pierwszym w swojej klasie lekiem należącym do grupy inhibitorów PARP podawanym doustnie w wielu wskazaniach, w tym między innymi w leczeniu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego.

Obserwowane korzyści kliniczne stosowania olaparybu dodanego do terapii abirateronem i prednizonem lub prednizolonem wskazują na synergistyczny efekt działania obu leków, przejawiający się wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby, odroczenia konieczności podania kolejnych terapii przeciwnowotworowych, wydłużenia czasu do drugiej progresji choroby jak również wyraźny trend w kierunku wydłużenia przeżycia całkowitego w populacji pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. W związku z powyższymi udokumentowanymi korzyściami, leczenie olaparybem w ramach terapii pacjentów z mCRPC powinno być dostępne jako świadczenie gwarantowane w ramach proponowanego zmodyfikowanego programu lekowego B.56.

11. 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:

- brak badań pierwotnych uwzględniających porównanie olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem z enzalutamidem w rozpatrywanym wskazaniu, czego konsekwencją była konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego;
- brak badań dla wnioskowanej interwencji przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Ograniczenia badania RCT dla olaparybu, o akronimie PROpel:

- ocenę głównego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby) przeprowadzał zamaskowany badacz, ale dodatkowo oceny dokonywał niezależny, zaślepiony panel ekspertów; niemniej jednak zbieżność ocen badacza i komisji była wysoka;
- część danych z drugiej analizy danych (tj. zbieranych do marca 2022 roku), w tym PFS2 czy dane dla punktów końcowych związanych z bólem została opublikowana jedynie na stronie rejestru badań klinicznych [18].

Ograniczenia badania NCT01972217 [21]-[29]:

- badanie II fazy, składające się z dwóch etapów: fazy run-in, podczas której oceniano bezpieczeństwo stosowania olaparybu podczas zwiększania dawkowania oraz fazy randomizowanej;
- do fazy randomizowanej rekrutowano jedynie pacjentów z mCRPC, którzy byli wcześniej leczeni docetakselem z powodu mCRPC.

Ograniczenia badania BRCAAWAY [30]-[32]:

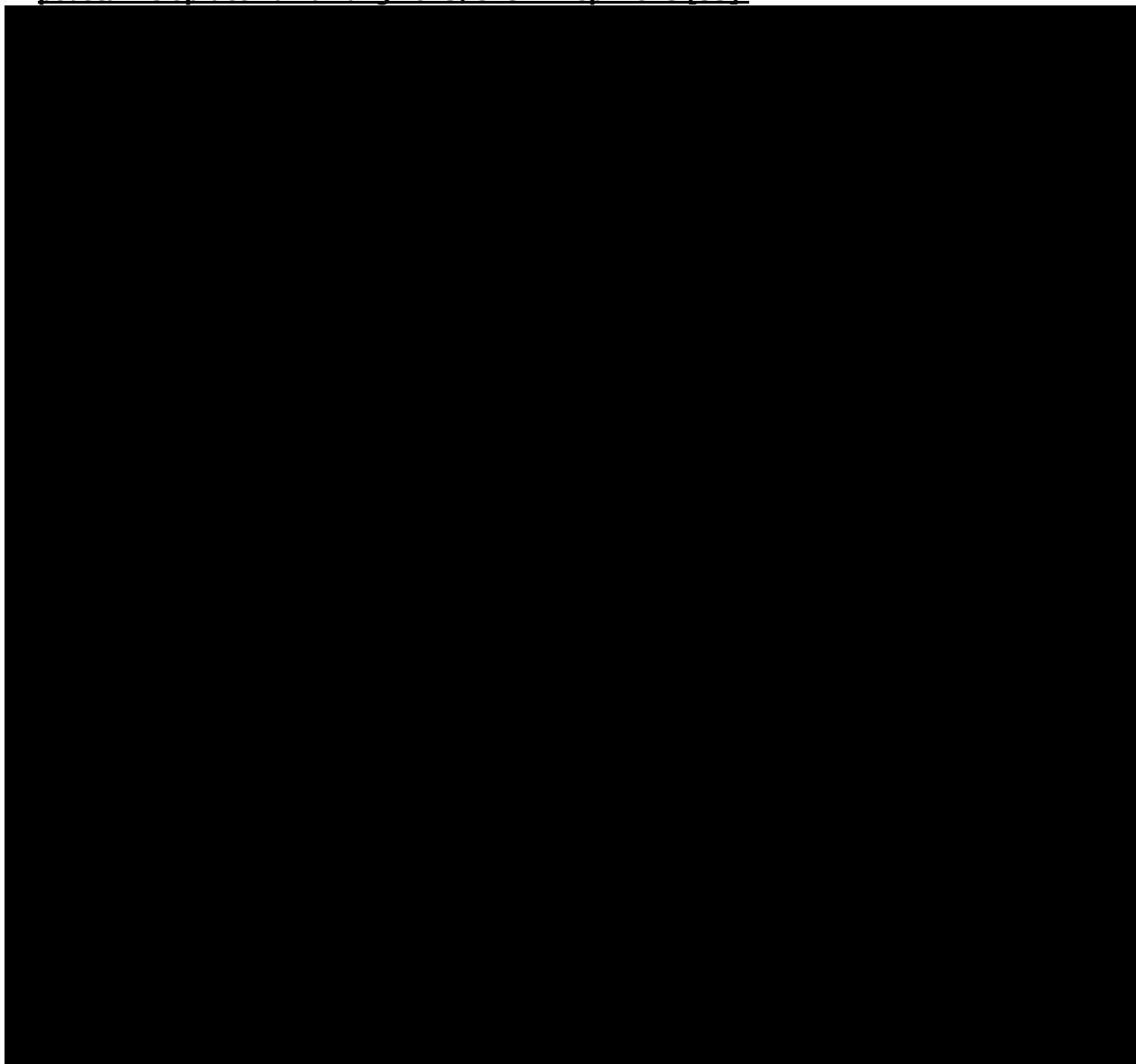
- badania II fazy, otwarte, w układzie grup skrzyżowanych;
- wyniki badania opublikowano w formie abstraktu konferencyjnego, w którym podano jedynie szczętkowe informacje na temat metod przeprowadzenia badania (brak możliwości wiarygodnej oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego);
- charakterystykę wyjściową pacjentów podano dla trzech grup badanych łącznie;

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



- do badania (części randomizowanej) kwalifikowano jedynie pacjentów z mutacjami BRCA1, BRCA2 lub ATM; pacjenci z innymi defektami naprawy DNA mogli stosować olaparyb w monoterapii w ramach dodatkowej kohorty eksploracyjnej;
- brak informacji o stopniu dojrzałości danych w momencie publikacji wyników w abstrakcie, nie podano wyników dla wszystkich punktów końcowych;
- relatywnie mała liczba zrandomizowanych pacjentów (po <20 w każdej z grup);
- dane z zakresu bezpieczeństwa podano łącznie dla 3 grup otrzymujących terapie przydzielone podczas randomizacji.

Ograniczenia przeprowadzonego porównania pośredniego olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem (i prednizonem lub prednizolonem) z enzalutamidem, na podstawie opracowania Lang 2023/Chen i wsp. 2023 [33]:



Ograniczenia opracowań wtórnych włączonych do analizy klinicznej:

- Yanagisawa i wsp. 2023 [34] – opracowanie o charakterze opisowym, brak oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla włączonych badań;
- Nindra i wsp. 2023 [35] – w opracowaniu skupiono się przede wszystkim na ocenie bezpieczeństwa inhibitorów PARP, w tym wnioskowanej interwencji; pomimo, że w opracowaniu nie przeprowadzono formalnej meta-analizy, to jednakże dokonano pewnego rodzaju agregacji danych (brak szczegółów dotyczących metodyki) z grup leczonych inhibitorami PARP;
- Schettini i wsp. 2021 [36] – z uwagi na datę publikacji w opracowaniu uwzględniono jedynie badanie II fazy NCT01972217; w przeglądzie i meta-analizie uwzględniono różne nowotwory lite i różne inhibitory PARP, a większość wyników podano łącznie dla ocenianych wskazań i terapii;
- Antonarakis i wsp. 2020 [37] - z uwagi na datę publikacji w opracowaniu uwzględniono jedynie badanie II fazy NCT01972217; opracowanie o charakterze opisowym, brak oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla włączonych badań;
- Ratta i wsp. 2020 [38] - z uwagi na datę publikacji w opracowaniu uwzględniono jedynie badanie II fazy NCT01972217; opracowanie o charakterze opisowym, brak oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla włączonych badań randomizowanych czy oceny jakości metodologicznej badań nierandomizowanych w odpowiednich skalach;
- Tisseverasinghe i wsp. 2023 [39] - opracowanie o charakterze opisowym, brak oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla włączonych badań randomizowanych;
- Wu i wsp. 2021 [40] - z uwagi na datę publikacji w opracowaniu uwzględniono jedynie badanie II fazy NCT01972217; w przeglądzie i meta-analizie uwzględniono różne inhibitory PARP, dla których wyniki przedstawiono łącznie;
- Yang i wsp. 2023 [41] – opracowanie o charakterze opisowym, brak oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla włączonych badań;
- Chen i wsp. 2023 [42] – w opracowaniu skupiono się na porównaniu różnych opcji terapeutycznych uwzględniających olaparyb;
- Bowling i wsp. 2023 [43], Maiorano i wsp. 2023 [47] – w opracowaniach meta-analizę przeprowadzono dla różnych inhibitorów PARP, w tym olaparybu;
- Fallara i wsp. 2023 [44] - autorzy opracowania deklarują, że przeprowadzili przegląd systematyczny zgodnie z wytycznymi PRISMA, jednakże nie podali żadnych informacji dotyczących przeszukanych baz, kryteriów włączenia/wykluczenia, oceny jakości metodologicznej włączonych badań oraz zastosowanego modelu w meta-analizie;
- Posdich i wsp. 2023 [45] - opracowanie o charakterze opisowym o bardzo słabej jakości metodologicznej, brak pełnego opisu metodyki przeprowadzenia przeszukania baz i liczby badań finalnie włączonych/wykluczonych; brak oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla włączonych badań;
- Luo i wsp. 2023 [46] – brak istotnych ograniczeń.

- Liu i wsp. 2023 [48] – w opracowaniu uwzględniono jedynie badania II fazy dla olaparybu + abirateronu NCT01972217;
- Warli i wsp. 2023 [49] – w opracowaniu spośród 3 włączonych do meta-analizy badań w jednym z nich (PROFOUND) nie stosowano olaparybu w skojarzeniu z abirateronem; mimo to badanie to błędnie opisano w analizowanym przeglądzie systematycznym, jako uwzględniające takie porównanie.

Ograniczenia opracowania wtórnego uwzględnionego w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa olaparybu:

- Ruiz-Schutz i wsp. 2019 [57] - z uwagi na datę publikacji w opracowaniu uwzględniono jedynie badanie II fazy NCT01972217, w przeglądzie i meta-analizie uwzględniono pacjentów z różnymi nowotworami złośliwymi (w tym rakiem prostaty a wyniki podano łącznie dla ocenianych wskazań).

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.

12. WNIOSKI KOŃCOWE

- I.** Wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy o akronimie PROpel wskazują, że zastosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w porównaniu z abirateronem w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego wiąże się z:
- istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby [lub zgonu], czasu do pierwszej i kolejnej terapii przeciwnowotworowej a także czasu do drugiej progresji choroby; a korzyści ze stosowania olaparybu były widoczne niezależnie od obecności lub nie mutacji HRR;
 - trendem w kierunku wydłużenia przeżycia całkowitego; mediana czasu przeżycia całkowitego była o 7,4 miesiąca dłuższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej, zatem uzyskany wynik wydaje się być istotny klinicznie;
 - stosowanie olaparybu nie wpływa negatywnie na jakość życia związaną za zdrowiem, w tym na dolegliwości bólowe;
 - stosowanie olaparybu wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia niektórych zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; niemniej jednak ogólne ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych było porównywalne dla grup leczonych olaparybem czy placebo, niemniej jednak obserwowane zdarzenia niepożądane są zgodne ze poznanym dotychczas profilem bezpieczeństwa zarówno olaparybu jak i abirateronu.
- II.** Dane ze zidentyfikowanych badań II fazy - NCT01972217 i BRCAAWAY, stanowiące rozszerzenie i uzupełnienie wyników badania PROpel, potwierdzają korzystne efekty leczenia olaparybem (w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem) u pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, w tym leczonych wcześniej docetakselem czy z mutacjami BRCA1/2 i/lub ATM.
- III.** Nie zidentyfikowano badań uwzględniających bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem z drugim komparatorem – enzalutamidem. [REDACTED]



- IV.** 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, zazwyczaj możliwych do opanowania dzięki modyfikacjom dawkowania. Olaparyb jest lekiem dobrze tolerowanym, a jego profil bezpieczeństwa jest dobrze poznany w toku wieloletnich badań; do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania tego leku należą niedokrwistość, nudności, uczucie zmęczenia/osłabienia, neutropenia i wymioty. W przypadku stosowania olaparybu w terapii skojarzonej, ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych może być wyższe, co wynika z faktu nakładania się toksyczności jednocześnie stosowanych preparatów, zatem należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem bezpieczeństwa.
- V.** Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych są spójne z wynikami analizy klinicznej, i wskazują na skuteczność stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w terapii pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.

Podsumowując, uzyskane wyniki świadczą o synergistycznym efekcie działania olaparybu należącego do inhibitorów PARP i abirateronu, będącego lekiem hormonalnym nowej generacji. Wykazano znamienne statystycznie i klinicznie korzyści kliniczne z dodania olaparybu do terapii abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w populacji dorosłych pacjentów z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. Biorąc pod uwagę szczególnie niekorzystne rokowanie w tej grupie chorych, rozszerzenie refundacji olaparybu o rozpatrywaną populacją pacjentów, niewyselekcjonowaną ze względu na status mutacji HRR czy BRCA pozwoliłoby na dostęp do efektywnej terapii wszystkim chorym, którzy mogliby odnieść korzyści ze stosowania olaparybu, stanowiąc odpowiedź na wysoce niezaspokojone potrzeby tej populacji.

13. BIBLIOGRAFIA

A. Badania pierwotne włączone

Badanie RCT PROpel

- [1] Clarke Noel W, Armstrong Andrew J, Thiery-Vuillemin A i wsp. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evidence* 2022;1 (9):EVIDoA2200043.
- [2] Saad F, Clarke NW, Oya M i wsp. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(10):1094-1108.
- [3] Armstrong AJ, Clarke NW, Thiery-Vuillemin A i wsp. Olaparib plus abiraterone as first-line therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: pharmacokinetics data from the PROpel trial. *Journal of clinical oncology*, 2022, 40(16). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5050 (styczeń 2024)
- [4] Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A i wsp. Final overall survival (OS) in PROpel: Abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus abiraterone and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of Clinical Oncology* 2023 41:6 Supplement (LBA16-) https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.LBA16?role=tab (styczeń 2024)
- [5] Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A i wsp. PROPEL: a randomized phase III trial evaluating the efficacy and safety of olaparib combined with abiraterone as first-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *European urology, supplements*, 2019, 18(1), e1824.
- [6] Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A i wsp. PROpel: Efficacy of abiraterone + olaparib vs. abiraterone + placebo in the first-line treatment of patients with asymptomatic/mildly symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) at baseline. *European Urology* 2023 83 Supplement 1 (S1674-S1675).
- [7] Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A i wsp. PROPEL: a randomized, phase III trial evaluating the efficacy and safety of olaparib combined with abiraterone as first-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of clinical oncology*, 2019, 37. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.TPS340 (styczeń 2024)
- [8] Francis P, Fred S, Andrew A i wsp. PROpel: phase III trial of olaparib and abiraterone vs placebo and abiraterone as firstline (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Asia-Pacific journal of clinical oncology*, 2022, 18, 80.
- [9] Machtens S, Augustin M, Feyerabend S i wsp. PROpel: a randomized, Phase III trial evaluating the efficacy and safety of olaparib combined with abiraterone as firstline therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Oncology research and treatment*, 2019, 42, 287.
- [10] Oya M, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A i wsp. Biomarker analysis and updated results from the phase III PROpel trial of abiraterone (abi) and olaparib (ola) vs abi and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Annals of oncology*, 2022, 33, S1495.
- [11] Saad F, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A i wsp. 1357O Biomarker analysis and updated results from the Phase III PROpel trial of abiraterone (abi) and olaparib (ola) vs abi and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Annals of oncology*, 2022, 33, S1160. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)03879-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)03879-0/fulltext) (styczeń 2024)
- [12] Saad F, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A i wsp. PROpel: phase III trial of olaparib (ola) and abiraterone (abi) versus placebo (pbo) and abi as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of clinical oncology*, 2022, 40(6 SUPPL). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.011 (styczeń 2024)
- [13] Thiery-Vuillemin A, Saad F, Armstrong AJ i wsp. Tolerability of abiraterone (abi) combined with olaparib (ola) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): further results from the phase III PROpel trial. *Journal of clinical oncology*, 2022, 40(16).

- [14] Saad F, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Oya M i wsp. PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN ANALYSES IN PROPEL: ABIRATERONE AND OLAPARIB VERSUS ABIRATERONE AND PLACEBO AS FIRST-LINE THERAPY FOR METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. *Journal of urology*, 2023, 209, e131.
- [15] Mehra N, Clarke NW, Armstrong AJ i wsp. Efficacy of olaparib (ola) + abiraterone (abi) vs placebo (pbo) + abi in the non-BRCA mutation (non-BRCAm) subgroup of patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCPRC) in the PROpel trial. *Annals of oncology*, 2023, 34, S975-S976.
- [16] Armstrong A.J, Clarke N, Oya M i wsp. Olaparib plus Abiraterone for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Pharmacokinetics Data from the PROpel Trial. *European Urology Oncology* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.10.004>
- [17] Thiery-Vuillemin A, Saad F, Armstrong AJ i wsp. Health-related quality of life (HRQoL) and pain outcomes for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who received abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus (vs) abi and placebo (pbo) in the phase III PROpel trial. *J Clin Oncol* 41, 2023 (suppl 16; abstr 5012) 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5012 https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5012 (styczeń 2024)
- [18] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732820> (finalna analiza)
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732820?tab=history&a=28> (analiza danych z marca 2022 roku)
- [19] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002011-10/GB>
- [20] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05171816> (kohorta chińska)

Badanie RCT II fazy

- [21] Clarke N, Wiechno P, Alekseev B i wsp. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jul;19(7):975-986.
- [22] Saad F, Thiery-Vuillemin A, Wiechno P i wsp. Patient-reported outcomes with olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1297-1307.
- [23] Clarke N, Wiechno PJ, Alekseev B i wsp. Olaparib combined with abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): a randomized phase II trial. *Journal of clinical oncology*, 2018, 36(15). https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5003 (styczeń 2024)
- [24] Clarke NW, Shepard R, Spencer S, Jones RH. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic prostate cancer: safety run-in from a phase II study. *Journal of clinical oncology*, 2015, 33(15). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e16026 (styczeń 2024)
- [25] Clarke NW, Thiery-Vuillemin A, Wiechno PJ i wsp. Health-related quality of life (HRQoL) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with olaparib in combination with abiraterone. *Journal of clinical oncology*, 2019, 37. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.234 (styczeń 2024)
- [26] Carr TH, Adelman C, Barnicle A i wsp. Multimodal detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in a phase II trial of olaparib plus abiraterone in metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC). *Annals of oncology*, 2018, 29, viii30.
- [27] Carr TH, Adelman C, Barnicle A i wsp. Homologous Recombination Repair Gene Mutation Characterization by Liquid Biopsy: a Phase II Trial of Olaparib and Abiraterone in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Cancers*, 2021, 13(22), 5830-5830.
- [28] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01972217>
- [29] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003520-37/GB>

Badanie RCT II fazy BRCAAWAY

- [30] Hussain MHA, Kocherginsky M, Agarwal N i wsp. BRCAAWAY: a randomized phase 2 trial of abiraterone, olaparib, or abiraterone + olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with DNA repair defects. *Journal of clinical oncology*, 2022, 40(16). 5018-5018. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.5018 (styczeń 2024)
- [31] Reichert Z, Carneiro BA, Daignault-Newton S i wsp. A randomized phase II trial of abiraterone, olaparib or abiraterone + olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair defects. *Journal of clinical oncology*, 2017, 35(15). https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.TPS5086 (styczeń 2024)

[32] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03012321> (styczeń 2024)

B. Przeglądy systematyczne

NMA z porównaniem z enzalutamidem [od Zamawiającego]

Pozostałe przeglądy systematyczne

- [34] Yanagisawa T, Kawada T, Rajwa P i wsp. Emerging systemic treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer: a review of recent randomized controlled trials. *Curr Opin Urol.* 2023;33(3):219-229.
- [35] Nindra U, Hee Hong J, Balakrishnar B i wsp. Review of Toxicities of PARP Inhibitors in Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2023;21(1):183-193.
- [36] 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.
- [37] Antonarakis ES, Gomella LG, Petrylak DP. When and How to Use PARP Inhibitors in Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature with an Update on On-Going Trials. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(5):594-611.
- [38] Ratta R, Guida A, Scotté F i wsp. PARP inhibitors as a new therapeutic option in metastatic prostate cancer: a systematic review. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2020;23(4):549-560.
- [39] Tisseverasinghe S, Bahoric B, Anidjar M i wsp. Advances in PARP Inhibitors for Prostate Cancer. *Cancers* 2023 15:6 Article Number 1849.
- [40] Wu K, Liang J, Shao Y i wsp. Evaluation of the Efficacy of PARP Inhibitors in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology* 2021 12 Article Number 777663.
- [41] Yang J, Xiong X, Zheng W i wsp. Combining Novel Hormonal Therapies with a Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitor for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Emerging Evidence. *Curr Oncol.* 2023 Dec 4;30(12):10311-10324 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10742907/>
- [42] Chen X, Pan Y, Wang Q i wsp. Comparative efficacy of olaparib in combination with or without novel antiandrogens for treating metastatic castration-resistant prostate cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Oct 31;14:1225033. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10644304/>
- [43] Bowling GC, Swargaloganathan P, Heintz C i wsp. Hematological Toxicities with PARP Inhibitors in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Phase II/III Randomized Controlled Trials. *Cancers* 2023 15:19 Article Number 4904
- [44] Fallara G, Robesti D, Raggi D i wsp. Contextualizing Olaparib and Abiraterone in the Current Treatment Landscape for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *European Urology Open Science* 2023 52 (40-43)
- [45] Posdich P, Darr C, Hilser T i wsp. Metastatic Prostate Cancer—A Review of Current Treatment Options and Promising New Approaches. *Cancers* 2023 15:2 Article Number 461
- [46] Luo Z, Zhu B, Xu H i wsp. Efficacy and safety of olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Oncology* 2023 13 Article Number 1265276
- [47] Maiorano BA, De Giorgi U, Verzoni E i wsp. Hematological Toxicity of PARP Inhibitors in Metastatic Prostate Cancer Patients with Mutations of BRCA or HRR Genes: A Systematic Review and Safety Meta-analysis. *Targeted Oncology* 2023
- [48] Liu Y, Deng X, Wen Z i wsp. Comparing efficacy of first-line treatment of metastatic castration resistant prostate cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Pharmacology* 2023 14 Article Number 1290990
- [49] Warli SM, Velaro AJ, Firsty NN i wsp. Addition of Olaparib to the New Hormonal Agent Regimen for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Journal of Oncology* 2023 14:6 (518-528).

C. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

EMA

- [50] ChPL https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf
- [51] EPAR podsumowanie https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lynparza-epar-medicine-overview_pl.pdf
- [52] RMP https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/lynparza-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
- [53] PRAC https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-march-2023-prac-meeting_en.pdf
- [54] PRAC https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-3-6-july-2023-prac-meeting_en.pdf (opublikowany również na stronie URPLWMIpB)

FDA

- [55] FDA ulotka https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/208558s025lbl.pdf
- [56] Lareb <https://www.lareb.nl/databank-zoeken?formGroup=&atc=L01XK01&lang=en&drug=LYNPARZA+%28OLAPARIB%29>

PS dotyczący bezpieczeństwa (różne wskazania w tym nasze)

- [57] 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.

D. Badania w toku

Nie zidentyfikowano

E. Opracowania wtórne wykluczone

- [58] Lapini A, Caffo O, Conti GN i wsp. Matching BRCA and prostate cancer in a public health system: Report of the Italian Society for Uro-Oncology (SIUrO) consensus project. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2023;184:103959.
- [59] Roy S, Saad F. Metastatic castrate-resistant prostate cancer: a new horizon beyond the androgen receptors. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2022;16(4):223-229.
- [60] Unlu S, Kim JW. Emerging Role of PARP Inhibitors in Metastatic Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(11):1619-1631.
- [61] Jazayeri SB, Srivastava A, Shore N. Review of second-generation androgen receptor inhibitor therapies and their role in prostate cancer management. *Curr Opin Urol.* 2022;32(3):283-291.
- [62] Gómez-Veiga F, Alcaraz Asensio A, Burgos Revilla J, Cózar Olmo J. Advances in urologic oncology "OncoForum": The best of 2019. *Actas Urol Esp (Engl Ed)* 2020;44(9):586-596.
- [63] Risdon EN, Chau CH, Price DK i wsp. PARP Inhibitors and Prostate Cancer: To Infinity and Beyond BRCA. *Oncologist.* 2021;26(1):e115-e129.
- [64] Mourmouris P, Papatsoris A, Dellis A i wsp. Overview of Olaparib as a treatment option for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(15):1955-1959.
- [65] Marchioni M, Marandino L, Amparore D i wsp. Factors influencing survival in metastatic castration-resistant prostate cancer therapy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2022;22(10):1061-1079.
- [66] Marchetti A, Tassinari E, Rosellini M i wsp. Prostate cancer and novel pharmacological treatment options-what's new for 2022? *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2023;16(3):231-244.
- [67] Dror CM, Wyatt AW, Chi KN. Olaparib for the treatment of metastatic prostate cancer. *Future Oncol.* 2021;17(19):2413-2429.
- [68] LeVee A, Lin CY, Posadas E, Figlin R, i wsp. Clinical Utility of Olaparib in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Review of Current Evidence and Patient Selection. *Onco Targets Ther.* 2021;14:4819-4832
- [69] Teplý BA, Antonarakis ES. The evolving landscape of PARP inhibitors in castration-resistant prostate cancer: a spotlight on treatment combinations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022;15(11):1293-1304.

- [70] Labriola MK, Atiq S, Hirshman N i wsp. Management of men with metastatic castration-resistant prostate cancer following potent androgen receptor inhibition: a review of novel investigational therapies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 24, 301–309 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41391-020-00299-9>.
- [71] Strusi A, Iacovelli R, Ciccarese C i wsp. CARDIOVASCULAR TOXICITY IN METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER PATIENTS TREATED WITH COMBINATIONS OF PARP-INHIBITOR AND ABIRATERONE: A META-ANALYSIS. *Anticancer Research* 2022 42:10 (5146-)
- [72] Maratta MG, Iacovelli R, Ciccarese C i wsp. CARDIOVASCULAR EFFECTS OF ABIRATERONE AND PARP-INHIBITOR COMBINATIONS IN METASTATIC CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER: A META-ANALYSIS. *Tumori* 2022 108:4 Supplement (92-93).
- [73] D'Agostino F, Iacovelli R, Ciccarese C i wsp. PARP-INHIBITORS AS FIRST-LINE THERAPY FOR METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER AFTER DOCETAXEL IN THE CASTRATION-SENSITIVE DISEASE. *Tumori* 2022 108:4 Supplement (100-).
- [74] Gao P, Li T, Zhang K i wsp. Recent advances in the molecular targeted drugs for prostate cancer. *Int Urol Nephrol*. 2023;55(4):777-789.
- [75] Saad F, Aprikian A, Finelli A i wsp. 2022 Canadian Urological Association (CUA) Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Canadian Urological Association Journal* 2022 16:11 (E506-E515).
- [76] Nuhn P, De Bono JS, Fizazi K, i wsp. Update on Systemic Prostate Cancer Therapies: Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Era of Precision Oncology. *European Urology* 2019; Volume 75, Issue 1: 88-99.
- [77] Heidegger I, Necchi A, Pircher A, i wsp. A Systematic Review of the Emerging Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Will Combination Strategies Improve Efficacy? *European Urology Oncology* 2021, Volume 4, Issue 5: 745-754.
- [78] Kretschmer A, Ploussard G, Heidegger I, i wsp. Health-related Quality of Life in Patients with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review. *European Urology Focus* 2021, Volume 7, Issue 4, Pages 742-751.
- [79] Rizzo A, Mollica V, Merler S i wsp. Incidence of grade 3-4 adverse events, dose reduction, and treatment discontinuation in castration-resistant prostate cancer patients receiving PARP inhibitors: a meta-analysis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2022;18(3):235-240.
- [80] Keisner SV. Rucaparib and olaparib for the treatment of prostate cancer: A clinician's guide to choice of therapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2022;28(7):1624-1633.
- [81] Mitsogiannis I, Tzelves L, Dellis A i wsp. Prostate cancer immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2022;22(5):577-590.
- [82] Zhang D, Xu X, Wei Y i wsp. Prognostic Role of DNA Damage Response Genes Mutations and their Association With the Sensitivity of Olaparib in Prostate Cancer Patients . *Cancer Control*. 2022;29:10732748221129451.
- [83] Gaur A. PROpel trial: Are PARP inhibitors ready to become the first-line treatment for mCRPC? *Indian Journal of Urology* 2022 38:4 (319-320).
- [84] NICE. Olaparib with abiraterone for untreated hormone-relapsed metastatic prostate cancer [ID3920]. In development [GID-TA10802]
- [85] Higano CS, Cheng HH. Poly-ADP ribose polymerase inhibitor and androgen receptor signaling inhibitor for all comers for first-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: is gene sequencing out? *Curr Opin Urol*. 2023 Sep 1;33(5):396-403.
- [86] Slootbeek PHJ, Overbeek JK, Ligtenberg MLJ i wsp. PARPing up the right tree; an overview of PARP inhibitors for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Lett*. 2023 Nov 28;577:216367
- [87] Castro E, Samjoo I, Ellis J i wsp. A Systematic Literature Review (SLR) and Network Meta-Analysis (NMA) of Pharmaceutical Interventions for First-Line (1L) Patients with Asymptomatic/Mildly Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (MCRPC). *Value in Health* 2023 26:12 Supplement (S38-S39)
- [88] Rehman LU, Nisar MH, Fatima W i wsp. Immunotherapy for Prostate Cancer: A Current Systematic Review and Patient Centric Perspectives. *Journal of Clinical Medicine* 2023 12:4 Article Number 1446

- [89] Leaning D, Kaur G, Morgans AK i wsp. Treatment landscape and burden of disease in metastatic castration-resistant prostate cancer: systematic and structured literature reviews. *Frontiers in Oncology* 2023 13 Article Number 1240864

F. Badania pierwotne wykluczone:

- [90] de Bono J, Mateo J, Fizazi K i wsp. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091-2102.
- [91] Matsubara N, de Bono J, Olmos D i wsp. Olaparib Efficacy in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer and BRCA1, BRCA2, or ATM Alterations Identified by Testing Circulating Tumor DNA. *Clin Cancer Res.* 2023;29(1):92-99.
- [92] Roubaud G, Özgüroğlu M, Penel N i wsp. Olaparib tolerability and common adverse-event management in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Further analyses from the PROfound study. *Eur J Cancer.* 2022;170:73-84.
- [93] Thiery-Vuillemin A, de Bono J, Hussain M i wsp. Pain and health-related quality of life with olaparib versus physician's choice of next-generation hormonal drug in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with homologous recombination repair gene alterations (PROfound): an open-label, randomised, phase 3 trial . *Lancet Oncol.* 2022;23(3):393-405.
- [94] Hussain M, Mateo J, Fizazi K i wsp. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2345-2357.
- [95] Sandhu S, Hussain M, Mateo J, i wsp. PROfound: Phase III study of the efficacy and safety of olaparib versus enzalutamide or abiraterone acetate in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair gene mutations (HRRm). *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2019 15:SUPPL 9 (122-).
- [96] Sandhu SK, Hussain M, Mateo J, i wsp. PROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Annals of Oncology* 2019 30 Supplement 9 (ix188-ix189).
- [97] Hussain M, Mateo J, Fizazi K, i wsp. PROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Annals of Oncology* 2019 30 Supplement 5 (v881-v882).
- [98] De Bono JS, Fizazi K, Saad F, i wsp. PROfound: Efficacy of olaparib (ola) by prior taxane use in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:6 Supplement.
- [99] Thiery-Vuillemin A, De Bono JS, Saad F, i wsp. Health-related quality of life (HRQoL) for olaparib versus enzalutamide or abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations: PROfound. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15.
- [100] Feyerabend S, Hussain M, Mateo J, i wsp. Profound: Phase III study of the efficacy and safety of olaparib versus enzalutamide or abiraterone acetate in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair gene (HRR) alterations. *Oncology Research and Treatment* 2020 43 Supplement 1 (71-72).
- [101] Saad F, Roubaud G, Procopio G, i wsp. Impact of olaparib vs physician's choice of new hormonal agent (pcNHA) on burden of pain in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): PROfound. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15.
- [102] de Bono JS, Mateo J, Fizazi K, i wsp. Final overall survival (OS) analysis of PROfound: Olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Annals of Oncology* 2020 31 Supplement 4 (S508-)
- [103] Sandhu S, De Bono J, Mateo J, i wsp. Final overall survival analysis of PROfound: Olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients with metastatic castration resistant prostate cancer and homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2020 16:SUPPL 9 (41-)
- [104] De Bono JS, Matsubara N, Penel N, I wsp. Exploratory gene-by-gene analysis of olaparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): PROfound. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:6 SUPPL
- [105] Wu Y, Gao Y, Dou X, Yue J. Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with Neuroendocrine Transformation and BRCA 1 Germ-Line Mutation: A Case Report and Literature Review. *Onco Targets Ther.* 2020;13:8049-8054.

- [106] Zhuang J, Zhang S, Qiu X i wsp. 175TiP A prospective phase II study to investigate the efficacy and safety of olaparib plus abiraterone and prednisone combination therapy in mHSPC patients with HRR gene mutation. *Annals of Oncology* 2022 33 Supplement 9 (S1502-)
- [107] Xie J, Yang G, Dong B i wsp. Olaparib combined with abiraterone versus olaparib alone for patients with DNA-repair deficient metastatic castration-resistant prostate cancer after progressing on abiraterone: A multicenter, real-world study. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:16 Supplement 1.
- [108] Yuan F, Liu N, Yang MZ i wsp. Circulating tumor DNA genomic profiling reveals the complicated olaparib-resistance mechanism in prostate cancer salvage therapy: A case report. *World J Clin Cases.* 2022;10(11):3461-3471.
- [109] Julka PK, Verma A, Gupta K. Personalized Treatment Approach to Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with BRCA2 and PTEN Mutations: A Case Report. *Case Reports in Oncology* 2020 13:1 (55-61)
- [110] Pan J, Ye D, Zhu Y. Olaparib outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer: First real-world experience in safety and efficacy from the Chinese mainland. *Prostate International* 2022 10:3 (142-147).
- [111] Chau V, Madan RA, Bilusic M i wsp. Anaplastic Features in Advanced Prostate Cancer With and Without DNA Damage Repair Mutations. *Clin Genitourin Cancer.* 2021;19(6):e352-e359.
- [112] Schweizer M, Gulati R, Yezefski T i wsp. Bipolar androgen therapy (BAT) plus olaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Annals of Oncology* 2021 32 Supplement 5 (S639-S640).
- [113] Mateo J, Porta N, McGovern UB i wsp. TOPARP-B: a phase II randomized trial of the poly(ADP)-ribose polymerase (PARP) inhibitor olaparib for metastatic castration resistant prostate cancers (mCRPC) with DNA damage repair (DDR) alterations. *Journal of clinical oncology*, 2019, 37.
- [114] Mateo J, Carreira S, Sandhu S i wsp. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1697-708.
- [115] Sandhu SK, Omlin A, Hylands L i wsp. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of advanced germline BRCA2 mutant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(5):1416-8.
- [116] Taneja SS. Re: Olaparib Combined with Abiraterone in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Journal of Urology* 2019 201:4 (667-)
- [117] Hussain M, Kocherginsky M, Agarwa N i wsp. BRCAAway: A randomized phase 2 trial of abiraterone, olaparib, or abiraterone + olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) bearing homologous recombination-repair mutations (HRRm). *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 4; abstr 19). <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/230557> (styczeń 2024)
- [118] Shore N, Clarke N, Armstrong A, i wsp. Efficacy of olaparib (O) plus abiraterone (A) versus placebo (P) plus A in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with single homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in the PROpel trial. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 4; abstr 165) <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/230184> (styczeń 2024)

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [119] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (styczeń 2024)
- [120] Wytyczne Cochrane Collaboration, <https://www.cochrane.org/>. (styczeń 2024).
- [121] Proponowany zmodyfikowany program lekowy B.56 z uwzględnieniem wnioskowanego wskazania dla olaparybu.
- [122] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions.* 2011.03. wersja 5.1.0.
- [123] 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> (styczeń 2024)
- [124] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) dla olaparybu opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o.

- [125] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Med Prakt. 2008.
- [126] NICE. Olaparib with Abiraterone for Untreated Hormone-Relapsed Metastatic Prostate Cancer [ID3920]; w przygotowaniu [GID-TA10802]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10802>
- [127] 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.
- [128] George DJ, Sartor O, Miller K i wsp. Treatment patterns and outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in a real-world clinical practice setting in the United States. Clin Genitourin Cancer 2020;18:284-294.
- [129] EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Lynparza. November 2022. EMA/941572/2022
- [130] Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Warszawa 2022. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf (styczeń 2024).
- [131] Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku. Warszawa 2021. https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2019.pdf (styczeń 2024).
- [132] Uchwała Rady NFZ za IV kwartał 2022 <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-82023iv,6627.html> (styczeń 2024)
- [133] Federacja Przedsiębiorców Polskich. Wprost o prostatie. Raport Komitetu ds. Ochrony Zdrowia. Warszawa, luty 2023.
- [134] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/066/AWA/066_OT.4231.21.2021_Erleada_AWA_2021.05.28_BIP_REOPTR.pdf (styczeń 2024).
- [135] AWA Kabazytaksel
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/070/AWA/70_AWA_OT.4231.33.2022_Cabazitaxel_Ever_Pharma_BIP_REOPTR.pdf (styczeń 2024).
- [136] Potocki PM, Wysocki P. Evolution of prostate cancer therapy. Part 1. Oncol Clin Pract. 2022; 18. DOI: 10.5603/OCP.2021.0001. https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/72918/53030 (styczeń 2024).
- [137] Parker C, Castro E, Fiazi K i wsp. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2020, 31 (3): 1119-1134.
- [138] González del Alba A, Mendez-Vidal MJ, Vazquez S i wsp. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). Clinical and Translational Oncology 2021; 23:969–79.
- [139] Mottet N, Cornford P, van den Bergh i wsp. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Limited Update march 2023 <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/pocket-guidelines/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Pocket-on-Prostate-Cancer-2023.pdf> (styczeń 2024).
- [140] NICE Prostate cancer: diagnosis and management. 2019, updated 2021 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/resources/prostate-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141714312133> (styczeń 2024).
- [141] 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.
- [142] 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.
- [143] 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.
- [144] 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.
- [145] 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.
- [146] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Statistics in Medicine, 2004; 23(20): 3105-3124.

- [147] AWA dla produktu Lynparza
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/012/AWA/12_AWA_OT.4231.4.2022_Lynparza_BIP_REOPTR.pdf
(styczeń 2024).
- [148] AWA Erleda
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/066/AWA/066_OT.4231.21.2021_Erleada_AWA_2021.05.28_BIP_REOPTR.pdf (styczeń 2024).
- [149] Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW i wsp. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25:2035-41.
- [150] Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65:1180-92.
- [151] Schaeffer EM i wsp. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer, Version 1.2023.
- [152] Chowdhury S, Bjartell A, Lumen N i wsp. Real-world outcomes in first-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: The Prostate Cancer Registry. *Target Oncol* 2020;15:301-315.
- [153] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 roku.
<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych>
(styczeń 2024).
- [154] 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> (styczeń 2024)
- [155] Asim M, Tarish F, Zecchini HI, i wsp. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun* 2017; 8: 374.
- [156] Schiewer MJ, Goodwin JF, Han S, i wsp. Dual roles of PARP-1 promote cancer growth and progression. *Cancer Discov* 2012; 2: 1134-49.
- [157] ChPL Zytiga https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161109136263/anx_136263_pl.pdf
- [158] Stelmach A, Potemski P. Nowotwory układu moczowo-płciowego. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013.
- [159] Zaręba I, Stelmaszewska J, Siemionow K i wsp. Jakość życia pacjentów ze stwierdzonym rakiem prostaty. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu* 4 (49) 2016.
- [160] Targoński A, Prajsner A. Biomarkery raka stercza. *NOWOTWORY Journal of Oncology* 2014, 64(3): 258-263.
- [161] EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Lynparza. November 2022. EMA/941572/2022 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Lynparza. November 2022. EMA/941572/2022
- [162] Farmakoekonomika – wybrane zagadnienia. Red. Kawalec P. PZWL, Warszawa 2021, wydanie I.
- [163] Agarwal N, Azad A, Carles J i wsp. TALAPRO-2: phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2023; 41 (suppl 6): LBA17. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.LBA17
- [164] Chi KN, Rathkopf DE, Smith MR i wsp. Phase 3 MAGNITUDE study: first results of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) as first-line therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2022; 40 (suppl 6): 12. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.012

14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Wybór komparatora dla olaparybu (stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem) w populacji dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego [124].....	44
Tabela 2. Sposób refundacji komparatorów dla wnioskowanej interwencji (stan na styczeń 2024) [153].	44
Tabela 3. 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®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.	48
Tabela 4. Opis metodyki badania o akronimie PROpel [1]-[20].	53
Tabela 5. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – czas do radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS; ibPFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy.	56
Tabela 6. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronustosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – czas do radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS; ibPFS) – w zależności od statusu mutacji BRCA.	63
Tabela 7. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – przeżycie całkowite (OS).	64
Tabela 8. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST).	69
Tabela 9. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – czas do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2)	73
Tabela 10. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – ocena jakości życia związanej ze zdrowiem - całkowity wynik w kwestionariuszu FACT-P.	75
Tabela 11. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – nasilenie bólu w Krótkim Inwentarzu Bólu (BPI-SF) (analiza danych zbieranych do marca 2022 roku [18] i października 2022 roku [17], [18]).	76
Tabela 12. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – pacjenci z progresją nasilenia bólu (analiza danych zbieranych do października 2022 roku [17]).	77
Tabela 13. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) – punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie).	78
Tabela 14. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) – punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie (analiza danych zbieranych do października 2022 roku [2]).	82

Tabela 15. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – czas do radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS; ibPFS), drugiej progresji choroby lub zgonu oraz przeżycia całkowitego – analiza w subpopulacji pacjentów bezobjawowych/z łagodnymi objawami choroby w momencie randomizacji.	83
Tabela 16. Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) – ogólny profil bezpieczeństwa (analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1], [8], [12]).....	84
Tabela 17. Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – poszczególne TEAE dowolnego stopnia nasilenia, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów z którejkolwiek z grup (analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1], [13]).	85
Tabela 18. Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – poszczególne TEAE o ≥ 3 stopniu nasilenia (analiza danych zbieranych do lipca 2021 roku [1], [8], [12], [13])......	88
Tabela 19. Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – profil bezpieczeństwa (analiza danych zbieranych prawdopodobnie do marca 2022 roku [18]).....	90
Tabela 20. Ogólny profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (analiza danych zbieranych do października 2022 roku [2], [18], [33])......	92
Tabela 21. Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – poszczególne zdarzenianiepożądane, niezależnie od związku z zastosowanym leczeniem, notowane z częstotścią co najmniej 10% w którejkolwiek z grup (analiza danych zbieranych do października 2022 roku [2]).	95
Tabela 22. Metodyka przeglądu systematycznego Lang 2023 i meta-analizy sieciowej Chen i wsp. 2023 [33]......	101
Tabela 23. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem enzalutamidu, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – przeżycie całkowite [33]......	107
Tabela 24. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem enzalutamidu, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby [33]......	109
Tabela 25. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem enzalutamidu, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – czas do progresji poziomu PSA [33]......	110
Tabela 26. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem enzalutamidu, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) [33]......	111
Tabela 27. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem enzalutamidu, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia [33]......	112
Tabela 28. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem enzalutamidu, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – ciężkie zdarzenia niepożądane [33].	113

Tabela 29. Wyniki meta-analizy sieciowej dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem enzalutamidu, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego – przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych [33].	114
Tabela 30. Zestawienie kluczowych danych dotyczących metodologii dodatkowych badań randomizowanych dla olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. ...	117
Tabela 31. Wyniki z badania NCT01972217 dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – populacja ogólna, dane zbierane do września 2017 roku (finalna analiza) [21]-[29].	119
Tabela 32. Wyniki z badania NCT01972217 dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących profilu bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – populacja ogólna, dane zbierane do września 2017 roku (finalna analiza) [21].	121
Tabela 33. Wyniki z badania BRCAAWAY [30]-[32] dla najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem, w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z mutacjami BRCA i/lub ATM.	122
Tabela 34. 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.	162
Tabela 35. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla olaparybu w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> (data ostatniego przeszukania: 15.01.2024 roku).	163
Tabela 36. 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 ostatniego wyszukiwania: 15.01.2024 roku).	164
Tabela 37. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.	170
Tabela 38. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.	172
Tabela 39. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie PROpel [1]-[20] (ogólna populacja), na podstawie danych z referencji [1] i [2].	189
Tabela 40. Terapie stosowane przez pacjentów w badaniu PROpel [1]-[20] (ogólna populacja), po progresji choroby podczas ocenianych w badaniu terapii, na podstawie danych z referencji [1] (w momencie pierwszej analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku).	191
Tabela 41. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania NCT01972217 [21]-[29] (ogólna populacja, faza run-in), na podstawie danych z referencji [21].	191
Tabela 42. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania NCT01972217 [21]-[29] (ogólna populacja, faza randomizowana), na podstawie danych z referencji [21].	192
Tabela 43. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania BRCAAWAY [30]-[32] na podstawie danych z referencji [30].	193
Tabela 44. Opis metodyki fazy randomizowanej badania o akronimie NCT01972217 [21]-[29].	196
Tabela 45. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – czas do radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy.	199

Tabela 46. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – czas do radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS) – analiza w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status HRR, z uwzględnieniem dokładniejszych danych na temat mutacji HRR.	201
Tabela 47. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – czas do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2).	202
Tabela 48. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – przeżycie całkowite (OS).	203
Tabela 49. Kolejne terapia przeciwnowotworowe stosowane po progresji choroby w grupie pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego leczonych olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [21].	205
Tabela 50. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (TFST) i czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (TSST).	206
Tabela 51. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie (dane zbierane do września 2017 roku) [21], [29].	208
Tabela 52. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – jakość życia związana ze zdrowiem w kwestionariuszu FACT-P (dane zbierane do września 2017 roku) [21], [22], [23], [25].	210
Tabela 53. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – punkty końcowe związane z nasileniem bólu (dane zbierane do września 2017 roku) [22], [25].	213
Tabela 54. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – punkty końcowe związane z krążącymi komórkami guza (dane zbierane do września 2017 roku) [21].	217
Tabela 55. Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem z powodu mCRPC – ogólny profil bezpieczeństwa [21], [23], [29].	218
Tabela 56. Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem z powodu mCRPC – zdarzenia niepożądane 1-2 stopnia nasilenia, odnotowane z częstością $\geq 10\%$ w którejkolwiek z grup [21].	220
Tabela 57. Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem z powodu mCRPC – zdarzenia niepożądane 3 stopnia nasilenia, odnotowane z częstością $\geq 2\%$ w którejkolwiek z grup [21].	222

Tabela 58. Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetaksemem z powodu mCRPC – zdarzenia niepożądane 4 stopnia nasilenia, odnotowane z częstością $\geq 2\%$ w którejkolwiek z grup [21].	223
Tabela 59. Opis metodyki badania o akronimie BRCAAWAY [30]-[32].	224
Tabela 60. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem względem abirateronu stosowanego z prednizonem, w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z mutacjami BRCA1/2 i/lub ATM [30].	226
Tabela 61. Działania niepożądane, które raportowano u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza® (olaparyb) w trakcie badań klinicznych [50].	229
Tabela 62. Zidentyfikowane istotne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Lynparza® [52].	239
Tabela 63. Zidentyfikowane ważne potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Lynparza® [52].	240
Tabela 64. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem olaparybu, zgłoszone bezpośrednio do bazy <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> do dnia 9 stycznia 2024 roku [56].	243
Tabela 65. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeeglądów systematycznych), uwzględniających dane dotyczące zastosowania olaparybu skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w populacji pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.	247
Tabela 66. Kluczowe informacje na temat metod przeprowadzenia badań pierwotnych, włączonych do przeglądu systematycznego Lang 2023 [33] (szarym tłem oznaczono badania uwzględnione w NMA).	269
Tabela 67. Charakterystyka wyjściowa populacji pacjentów z badań pierwotnych, włączonych do przeglądu systematycznego Lang 2023 [33].	271
Tabela 68. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego dla badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego Lang 2023 [33].	276
Tabela 69. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie Badanie PROpel [1]-[20].	287
Tabela 70. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania NCT01972217 [21]-[29].	287
Tabela 71. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. I.	289
Tabela 72. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. II.	293
Tabela 73. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. II.	297
Tabela 74. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. III.	302
Tabela 75. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	307
Tabela 76. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	310
Tabela 77. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [122].	310
Tabela 78. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [153].	311
Tabela 79. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	311
Tabela 80. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [127].	312
Tabela 81. Formularz ekstrakcji danych z badań.	314

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 skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.	166
---	-----

Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego... 168

Spis rysunków

Rysunek 1. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach radiologicznych lub zgonu (ibPFS=rPFS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: lipiec 2021; ocena badacza] [1].	58
Rysunek 2. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach radiologicznych lub zgonu (ibPFS=rPFS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateronem w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: lipiec 2021; ocena centralna, zamaskowanych, niezależnych ekspertów] [1].	58
Rysunek 3. Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniach radiologicznych lub zgonu (ibPFS=rPFS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: październik 2022; ocena badacza] [2].	59
Rysunek 4. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniach radiologicznych lub zgonu (ibPFS=rPFS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: lipiec 2021; ocena badacza] [1], [12]. Przeprowadzona analiza obejmowała czynniki stratyfikacyjne wybrane w jako współzmiennie. Analizę dla każdej podgrupy przeprowadzono przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, który zawierał termin leczenia, czynnik i interakcji leczenia z czynnikiem. Współczynnik ryzyka [HR] <1 oznacza mniejsze ryzyko progresji w przypadku olaparybu. Wielkość koła jest proporcjonalna do liczby zdarzeń. *Z wyłączeniem pacjentów bez oceny wyjściowej.	60
Rysunek 5. Przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby (progresji choroby w badaniach obrazowych) lub zgonu (ibPFS=rPFS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: lipiec 2021] [1], [12], A – subpopulacja z mutacjami HRR, ocena badacza, B - subpopulacja z mutacjami genów HRR, ocena centralna, zamaskowanych niezależnych ekspertów; C - subpopulacja bez mutacji HRR, ocena badacza; D - subpopulacja bez mutacji HRR, ocena centralna, zamaskowanych niezależnych ekspertów. HRR – naprawa DNA drogą rekombinacji homologicznej.	62
Rysunek 6. Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: lipiec 2021; ocena badacza] [1].	66
Rysunek 7. Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: październik 2023; ocena badacza] [2].	66
Rysunek 8. Przeżycie całkowite (OS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: październik 2022; ocena badacza] [2]. Przeprowadzona analiza obejmowała czynniki stratyfikacyjne wybrane w jako współzmiennie. Analizę dla każdej podgrupy przeprowadzono przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa, który zawierał termin leczenia, czynnik i interakcji leczenia z czynnikiem. Współczynnik ryzyka [HR] <1 oznacza mniejsze ryzyko progresji w przypadku olaparybu. Wielkość koła jest proporcjonalna do liczby zdarzeń. *Z wyłączeniem pacjentów bez oceny wyjściowej.	67

Rysunek 9. Krzywe czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: lipiec 2021; ocena badacza] [1].....	71
Rysunek 10. Krzywe czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: październik 2022; ocena badacza] [2].....	71
Rysunek 11. Krzywe czasu do drugiej kolejnej progresji choroby lub zgonu (PFS2), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem placebo [analiza danych: lipiec 2021; ocena badacza] [1].....	74
Rysunek 12. Krzywe czasu do drugiej kolejnej progresji choroby lub zgonu (PFS2), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem placebo [analiza danych: październik 2022; ocena badacza] [2].....	74
Rysunek 13. Krzywe dla czasu do radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS): A) ogólna populacja pacjentów, B) subpopulacja z mutacjami HRR, C) subpopulacja z mutacjami HRR typu dzikiego, D) subpopulacja z częściowo scharakteryzowanym statusem HRR, z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: wrzesień 2017]; HRR – geny związane z naprawą DNA na drodze rekombinacji homologicznej [21].	200
Rysunek 14. Krzywe dla czasu do radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS): w zależności od statusu HRR (zgodnie z uzupełnionymi danymi dotyczącymi statusu HRR) w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: wrzesień 2017]; HRR – geny związane z naprawą DNA na drodze rekombinacji homologicznej; HRRm – pacjenci z mutacją genów HRR, HRRwt – pacjenci z HRR typu dzikiego, <i>partially characterised</i> – pacjenci z niescharakteryzowanym statusem HRR [21].....	201
Rysunek 15. Krzywe czasu dla czasu: A) do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2) B) przeżycia całkowitego (OS), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: wrzesień 2017] [21].	204
Rysunek 16. Krzywe czasu dla czasu do: A) pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST), B) drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TSST), u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: wrzesień 2017] [21].	207
Rysunek 17. Zmiana względem wartości wyjściowych w całkowitym wyniku w kwestionariuszu FACT-P (średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów), dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: wrzesień 2017] [22]. Słupki oznaczają 95% CI.	212
Rysunek 18. Czas do pogorszenia całkowitego wyniku (ang. <i>total score</i>) w kwestionariuszu FACT-P, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: wrzesień 2017] [22].	212
Rysunek 19. Zmiana względem wartości wyjściowych w nasileniu najgorszego bólu (A) i najgorszego bólu kostnego (B) ocenianego w Krótkim Inwentarzu Bólu [BPI-SF] (średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów), dla grupy badanej leczonej olaparybem	

w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: wrzesień 2017] [22]. Słupki oznaczają 95% CI.....	215
Rysunek 20. Czas do pogorszenia nasilenia najgorszego bólu (A) i najgorszego bólu kostnego (B) ocenianego w Krótkim Inwentarzu Bólu (BPI-SF), dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: wrzesień 2017] [22].	216
Rysunek 21. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla przeżycia całkowitego, dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem innych opcji terapeutycznych (model efektów stałych, uwzględnione tylko dane dla HR z badań). OlaAbi – olaparyb+abirateron, ABI – abirateron, ENZ-enzalutamid, PBO – placebo. Wyniki przedstawione jako HR [95% CrI]. Wartość HR <1 wskazuje na korzyść ze stosowania olaparybu+abirateronu.	279
Rysunek 22. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla przeżycia całkowitego, dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem innych opcji terapeutycznych (model efektów losowych, uwzględnione tylko dane dla HR z badań). OlaAbi – olaparyb+abirateron, ABI – abirateron, ENZ-enzalutamid, PBO – placebo. Wyniki przedstawione jako HR [95% CrI]. Wartość HR <1 wskazuje na korzyść ze stosowania olaparybu+abirateronu.	279
Rysunek 23. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla przeżycia całkowitego, dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem innych opcji terapeutycznych (model efektów stałych, uwzględnione dane dla HR i dane dychotomiczne z badań). OlaAbi – olaparyb+abirateron, ABI – abirateron, ENZ-enzalutamid, PBO – placebo, CABA – kabazytaksel, DOC - docetaksel. Wyniki przedstawione jako HR [95% CrI]. Wartość HR <1 wskazuje na korzyść ze stosowania olaparybu+abirateronu.	280
Rysunek 24. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla przeżycia całkowitego, dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem innych opcji terapeutycznych (model efektów losowych, uwzględnione dane dla HR i dane dychotomiczne z badań). OlaAbi – olaparyb+abirateron, ABI – abirateron, ENZ-enzalutamid, PBO – placebo, CABA – kabazytaksel, DOC - docetaksel. Wyniki przedstawione jako HR [95% CrI]. Wartość HR <1 wskazuje na korzyść ze stosowania olaparybu+abirateronu.	280
Rysunek 25. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby, dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem innych opcji terapeutycznych (model efektów stałych). OlaAbi – olaparyb+abirateron, ABI – abirateron, ENZ-enzalutamid, PBO – placebo. Wyniki przedstawione jako HR [95% CrI]. Wartość HR <1 wskazuje na korzyść ze stosowania olaparybu+abirateronu.	281
Rysunek 26. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby, dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem innych opcji terapeutycznych (model efektów losowych). OlaAbi – olaparyb+abirateron, ABI – abirateron, ENZ - enzalutamid, PBO – placebo. Wyniki przedstawione jako HR [95% CrI]. Wartość HR <1 wskazuje na korzyść ze stosowania olaparybu+abirateronu.	281
Rysunek 27. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla czasu do progresji poziomu PSA, dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem innych opcji terapeutycznych (model efektów stałych). OlaAbi – olaparyb+abirateron, ABI – abirateron, ENZ - enzalutamid, PBO – placebo. Wyniki przedstawione jako HR [95% CrI]. Wartość HR <1 wskazuje na korzyść ze stosowania olaparybu+abirateronu.	282
Rysunek 28. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla czasu do progresji poziomu PSA, dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem innych opcji terapeutycznych (model efektów losowych). OlaAbi – olaparyb+abirateron, ABI – abirateron, ENZ-enzalutamid, PBO – placebo. Wyniki przedstawione jako HR [95% CrI]. Wartość HR <1 wskazuje na korzyść ze stosowania olaparybu+abirateronu.	282
Rysunek 29. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem innych opcji terapeutycznych (model efektów stałych). OlaAbi – olaparyb+abirateron, ABI – abirateron, ENZ - enzalutamid, PBO – placebo. Wyniki przedstawione jako OR [95% CrI]. Wartość OR >1 wskazuje na korzyść ze stosowania olaparybu+abirateronu.	283
Rysunek 30. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem innych opcji terapeutycznych (model	

efektów losowych). OlaAbi – olaparyb+abirateron, ABI – abirateron, ENZ - enzalutamid, PBO – placebo. Wyniki przedstawione jako OR [95% CrI]. Wartość OR >1 wskazuje na korzyść ze stosowania olaparybu+abirateronu.	283
Rysunek 31. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia, dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem innych opcji terapeutycznych (model efektów stałych). OLA+ABI – olaparyb+abirateron, ABI – abirateron, ENZ - enzalutamid, PBO – placebo, EBRT - radioterapia z użyciem wiązek zewnętrznych. Wyniki przedstawione jako różnica ryzyka [RD; 95% CrI]. Wartość RD <0 wskazuje na korzyść ze stosowania olaparybu+abirateronu.	284
Rysunek 32. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia, dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem innych opcji terapeutycznych (model efektów losowych). OLA+ABI – olaparyb+abirateron, ABI – abirateron, ENZ - enzalutamid, PBO – placebo, EBRT - radioterapia z użyciem wiązek zewnętrznych. Wyniki przedstawione jako różnica ryzyka [RD; 95% CrI]. Wartość RD <0 wskazuje na korzyść ze stosowania olaparybu+abirateronu.	284
Rysunek 33. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem innych opcji terapeutycznych (model efektów stałych). OLA+ABI – olaparyb+abirateron, ABI – abirateron, ENZ - enzalutamid, PBO – placebo. Wyniki przedstawione jako różnica ryzyka [RD; 95% CrI]. Wartość RD <0 wskazuje na korzyść ze stosowania olaparybu+abirateronu.	285
Rysunek 34. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem innych opcji terapeutycznych (model efektów losowych). OLA+ABI – olaparyb+abirateron, ABI – abirateron, ENZ - enzalutamid, PBO – placebo. Wyniki przedstawione jako różnica ryzyka [RD; 95% CrI]. Wartość RD <0 wskazuje na korzyść ze stosowania olaparybu+abirateronu.	285
Rysunek 35. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla ryzyka przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem innych opcji terapeutycznych (model efektów stałych). OLA+ABI – olaparyb+abirateron, ABI – abirateron, ENZ-enzalutamid, PBO – placebo. Wyniki przedstawione jako różnica ryzyka [RD; 95% CrI]. Wartość RD <0 wskazuje na korzyść ze stosowania olaparybu+abirateronu.	286
Rysunek 36. Wykres przedstawiający wyniki meta-analizy sieciowej dla ryzyka przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, dla porównania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem względem innych opcji terapeutycznych (model efektów losowych). OLA+ABI – olaparyb+abirateron, ABI – abirateron, ENZ-enzalutamid, PBO – placebo. Wyniki przedstawione jako różnica ryzyka [RD; 95% CrI]. Wartość RD <0 wskazuje na korzyść ze stosowania olaparybu+abirateronu.	286

15. ANEKS

15.1. 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 skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [119] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań [123]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równoległe dwie osoby (■■■■■■■■■■), ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ■■■■). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 99%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17 kwietnia 2023 roku (z aktualizacją 15 stycznia 2024 roku), a przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony.

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.

15.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRAWOWAŃ 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 skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.

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

W strategii wyszukiwania nie uwzględniono słów kluczowych dotyczących wieku pacjentów, linii leczenia czy oporności na kastrację - 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 34. 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>(prostate AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma)) OR CRPC OR mCRPC</i>
AND	
Interwencja wnioskowana: – olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem	<i>olaparib OR Lynparza OR AZD 2281 OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD221 OR ku 0059436 OR ku 59436 OR ku0059436 OR ku59436 AND Abiraterone OR abiraterone acetate OR Zytiga OR CB 7630 OR CB-7630 OR CB7630</i>
AND	
Interwencja opcjonalna (komparator) – abirateron [w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem]	<i>Nie stosowano ograniczeń do komparatora, badania uwzględniające odpowiednie porównania wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji</i>
Interwencja opcjonalna – enzalutamid	<i>Nie stosowano ograniczeń do komparatora, badania uwzględniające odpowiednie porównania wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>baza Pubmed: Humans, Systematic review, Meta-analysis, review; baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, 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>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Słowa kluczowe	
AND	
Język	English, Polish

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 35. Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla olaparybu w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie: PubMed, Embase oraz Cochrane (data ostatniego przeszukania: 15.01.2024 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ^{3#}
Interwencja – olaparyb + abirateron				
#1	<i>olaparib OR Lynparza^{1,3}</i> <i>'olaparib'/exp OR olaparib OR 'lynparza'/exp OR Lynparza²</i>	2 982	10 923	927
#2	<i>AZD 2281 OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD221^{1,3}</i> <i>azd AND 2281 OR azd2281 OR 'azd 2281' OR azd221²</i>	2 998	851	79
#3	<i>ku 0059436 OR ku 59436 OR ku0059436 OR ku59436^{1,3}</i> <i>ku AND 0059436 OR (ku AND 59436) OR ku0059436 OR ku59436²</i>	12	187	20
#4	<i>#1 OR #2 OR #3</i>	3 001	10 941	930
#5	<i>Abiraterone OR abiraterone acetate OR Zytiga^{1,3}</i> <i>'abiraterone'/exp OR abiraterone OR 'abiraterone acetate'/exp OR 'abiraterone acetate' OR ('abiraterone'/exp OR abiraterone) AND ('acetate'/exp OR acetate)) OR 'zytiga'/exp OR zytiga²</i>	3 399	10 854	1 181
#6	<i>CB 7630 OR CB-7630 OR CB7630^{1,3}</i> <i>cb AND 7630 OR 'cb 7630' OR cb7630²</i>	1 496	49	10
#7	<i>#5 OR #6</i>	3 402	10 863	1 185
#8	<i>#4 AND #7</i>	80	718	89
Populacja				
#9	<i>prostate AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma)^{1,2,3}</i>	219 581	358 917	19 344
#10	<i>CRPC OR mCRPC^{1,2,3}</i>	7 197	15 911	1 985
#11	<i>#9 OR #10</i>	219 679	359 252	19 385
Opracowania wtórne – olaparyb+populacja (z uwagi na fakt, że strategia z zastosowaniem słów kluczowych dla olaparybu i abirateronu może być niewystarczająco czuła w przypadku opracowań wtórnych, zastosowano jedynie słowa kluczowe dla olaparybu)				
#12	<i>#4 AND #11</i>	386	1 729	149
#13	<i>#12 \$</i>	91	34	2
#14	<i>#13 ^</i>	88	33	-
Badania pierwotne – olaparyb+abirateron + populacja				
#15	<i>#8 AND #11</i>	78	634	89
#16	<i>#15*</i>	13	271	89
#17	<i>#16 ^</i>	12	269	-

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.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



\$ zastosowane filtry dla opracowań wtórnych: baza Pubmed; Humans, Systematic review, meta-analysis, review; baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, systematic reviews, meta-analysis; baza Cochrane: Cochrane reviews, Word variations have been searched;
^język: English, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne (PROpel, NCT01972217 oraz BRCAAWAY) oraz porównujące efektywność kliniczną olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem placebo w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Dodatkowo zidentyfikowano opracowania wtórne, badania pierwotne o niższej wiarygodności dotyczące stosowania olaparybu we wnioskowanym wskazaniu oraz referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa olaparybu.

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

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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 36. 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 ostatniego wyszukiwania: 15.01.2024 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</i>	6
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>olaparib</i>	10
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>olaparib AND prostate</i>	37
Health Canada (HC)	#1	<i>olaparib AND prostate</i>	12
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>olaparib</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	#1	<i>olaparib</i>	88

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
(IQWiG)			
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>olaparib AND prostate</i>	6
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>	8*
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	<i>olaparib AND abiraterone AND prostate</i>	96
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>olaparib AND abiraterone AND prostate</i>	16
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	<i>olaparib AND abiraterone AND prostate</i>	6
American Society of Clinical Oncology (ASCO); https://www.asco.org/	#1	<i>olaparib AND abiraterone AND prostate</i>	149
European Society for Medical Oncology (ESMO); http://www.esmo.org/	#1	<i>olaparib AND abiraterone AND prostate</i>	49

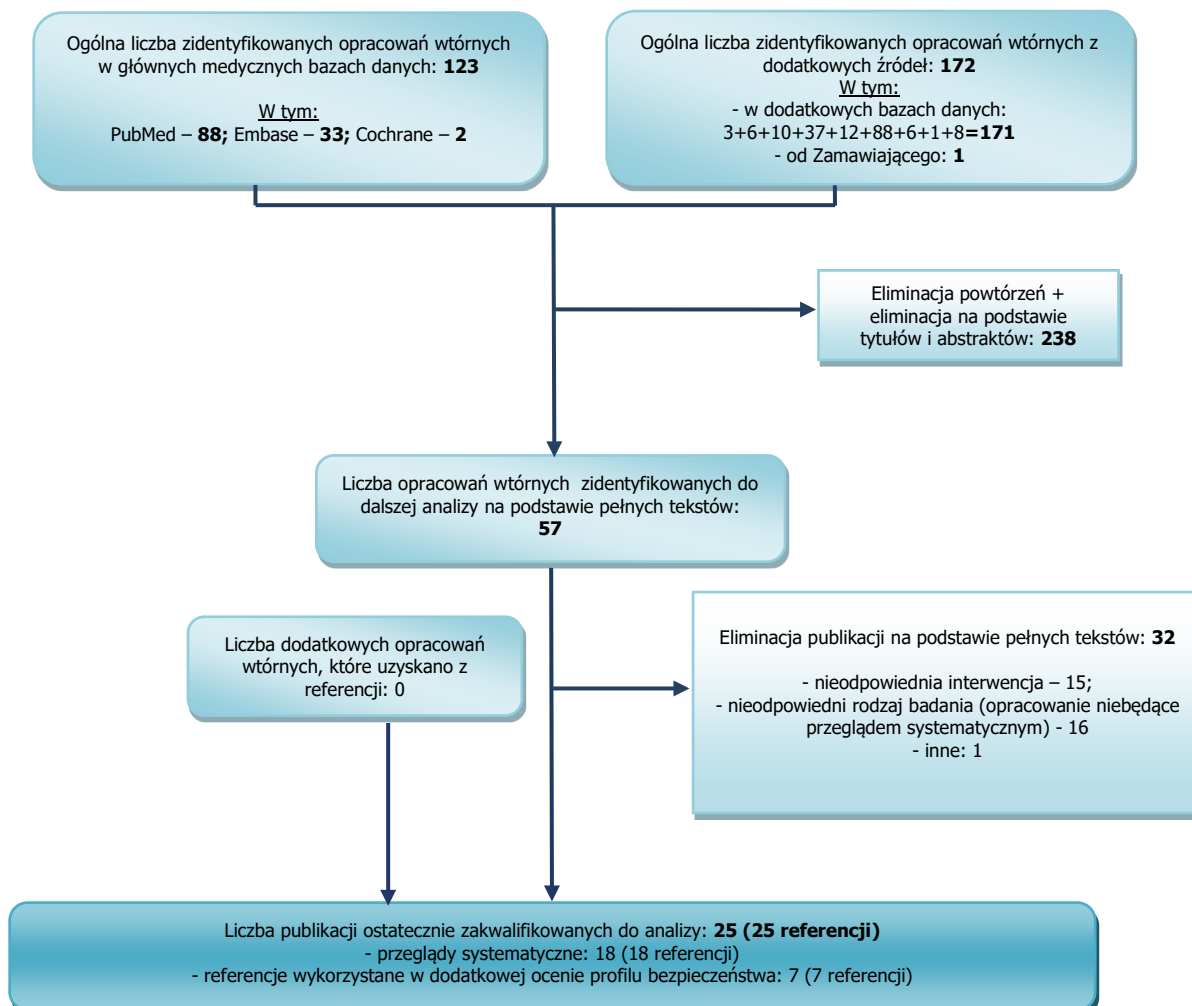
*7 komunikatów dotyczyło różnic w dawkowaniu dwóch postaci farmaceutycznych olaparybu – kapsułkowej i tabletek; aktualnie olaparyb w postaci kapsułek został wycofany z rynku na rzecz tabletek; w związku z powyższym zidentyfikowane komunikaty są nieaktualne.

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

15.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset 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 skojarzeniu z abirateronem oraz prednizonem lub prednizolonem, w rozpatrywanej populacji pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. 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 + abirateron + prednizon lub prednizolon



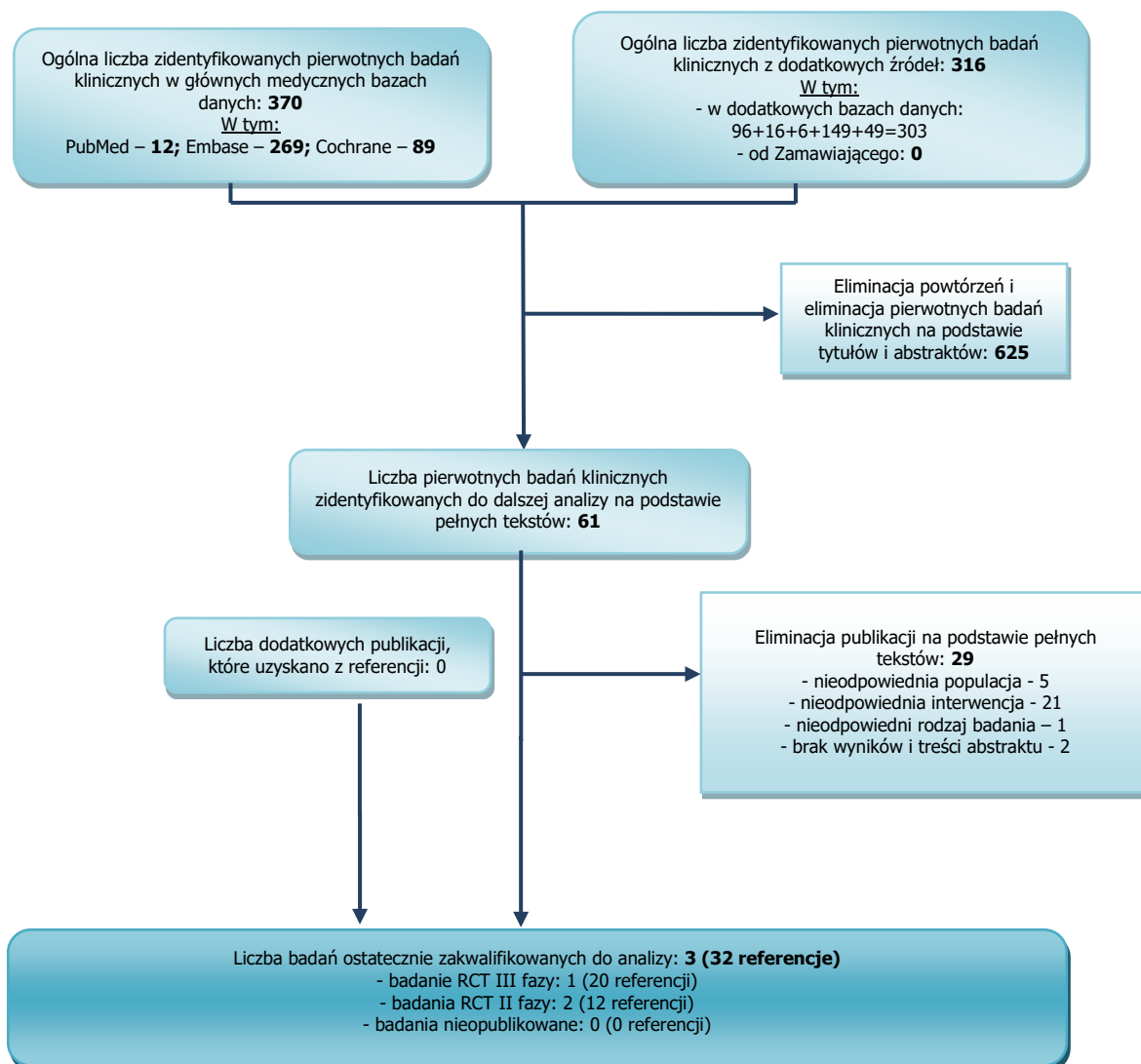
Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.

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:

- 1 przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową, Lang 2023/Chen i wsp. 2023 [33] (dostarczony przez Zamawiającego) zawierający porównanie pośrednie olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, względem enzalutamidu w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego;
- 16 pozostałych przeglądów systematycznych, uwzględniających zastosowanie wnioskowanej interwencji, w tym:

- 9 przeglądów systematycznych z meta-analizą: Wang i wsp. 2021 Schettini i wsp. 2021 [36], Wu i wsp. 2021 [40], Chen i wsp. 2023 [42], Bowling i wsp. 2023 [43], Fallara i wsp. 2023 [44], Luo i wsp. 2023 [46], Maiorano i wsp. 2023 [47], Liu i wsp. 2023 [48], Warli i wsp. 2023 [49];
- 7 przeglądów systematycznych bez meta-analizy: Yanagisawa i wsp. 2023 [34], Nindra i wsp. 2023 [35], Antonarakis i wsp. 2020 [37], Ratta i wsp. 2020 [38], Tisseverasinghe i wsp. 2023 [39], Yang i wsp. 2023 [41], Posdzich i wsp. 2023 [45];
- 8 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa olaparybu, w tym:
 - 7 dokumentów: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza® [50], streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [51], Planu zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu Lynparza® [52], zalecenia Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dla produktu leczniczego Lynparza® [53], [54], ulotkę informacyjną dla produktu leczniczego Lynparza® [55] opublikowaną przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA), dane ze zgłoszeń [raportów] o działaniach niepożądanych, zgłaszanych Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [56];
 - 1 przegląd systematyczny Ruiz-Schutz i wsp. 2019 [57].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – olaparyb + abirateron + prednizon lub prednizolon



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.

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 III fazy o akronimie [1]-[20], oceniające efektywność kliniczną olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w bezpośrednim porównaniu do placebo, stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w leczeniu pierwszej linii dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego;

- 2 dodatkowe badania randomizowane II fazy:
 - NCT01972217 [21]-[29] oceniające efektywność kliniczną olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w bezpośrednim porównaniu do placebo, stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem;
 - BRCAAWAY [30]-[32] oceniające efektywność kliniczną między innymi olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem, w bezpośrednim porównaniu do abirateronu i prednizonu, w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z mutacjami BRCA1, BRCA2 i/lub ATM.

15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

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

Tabela 37. 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)		-
I (interwencja)	Brak uwzględnienia badań dla rozpatrywanej interwencji	[74], [75], [76], [77], [78], [79], [82], [88]
	Brak referencji do uwzględnionych badań oraz brak informacji o włączonych badaniach – brak możliwości stwierdzenia czy włączono badania dla wnioskowanej interwencji czy nie, wyniki łącznie dla różnych inhibitorów PARP, opracowanie w postaci abstraktu	[71], [72], [73]
	Przegląd z NMA w postaci abstraktu, brak wyników dla porównania olaparybu+abirateronu ze zdefiniowanymi o	[87]
	Przegląd systematyczny, w którym wymieniono badanie PROpel (jako badanie w toku), ale nie omówiono jego wyników	[80], [81]
	Brak uwzględnienia badań dla olaparybu+abirateronu w ramach omówienia wyników (badanie PROpel wspomniane tylko w dyskusji, ale nie włączone formalnie do przeglądu)	[89]
C (komparator)		-
O (punkty końcowe)		-
S (rodzaj badania)	Opracowanie wtórne nieoparte na przeglądzie systematycznym	[58], [59], [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [85], [86]
	Zbyt mało danych pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny	[69], [70]
	Rodzaj opracowania wtórnego, nieopartego na przeglądzie systematycznym, omawiającego wyniki badania PROpel wraz z komentarzem	[83]
	Opracowanie będące w przygotowaniu	[84]
Wykluczone badania pierwotne		
P (populacja)	Rak hormonowrażliwy przerzutowy	[106]
	Pacjenci z progresją podczas uprzedniego stosowania abirateronu/leczeni wcześniej abirateronem	[107], [108], [109]
	Tylko 2 z 43 pacjentów stosowało olaparyb w skojarzeniu z abirateronem	[110]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS		Referencje
I (interwencja)	Olaparyb stosowany w monoterapii, a nie w skojarzeniu z abirateronem (badanie PROFOund)	[90], [91], [92], [93], [94], [95], [96], [97], [98], [99], [100], [101], [102], [103], [104]
	Brak informacji, czy olaparyb był stosowany w leczeniu skojarzonym abirateronem czy w monoterapii	[105]
	Nieodpowiednia interwencja (olaparyb stosowany w monoterapii lub w nieodpowiedniej terapii skojarzonej)	[111], [112], [113]
	Nieodpowiednia dawka olaparybu (400 mg), nieodpowiednia postać farmaceutyczna i brak skojarzenia z abirateronem	[114], [115]
C (komparator)		-
O (punkty końcowe)	Jedynie zapowiedź abstraktu konferencyjnego, który w momencie aktualizacji przeszukiwania baz danych nie został jeszcze opublikowany (brak wyników i treści abstraktu – dostępne jedynie dane bibliograficzne)	-[117], [118]
S (rodzaj badania)	Odpowiedź/komentarz do publikacji	[116]

15.3. 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. [124].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



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

Tabela 38. Charakterystyka badań pierwotnych dotyczących zastosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.

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 PROpel [1]- [20]	<p>Badanie III fazy, wieloośrodkowe (ośrodki w 17 państwach), randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie grup równoległych, typu IIA[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowej i danych z abstraktów konferencyjnych.</p> <p>Czas trwania badania (randomizacji): Październik 2018 – styczeń 2020 (czas trwania badania do października 2022 roku).</p>	<p>Dorośli pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.</p> <p><u>Grupa badana:</u> olaparyb + abirateron + prednizon lub prednizolon, N=399.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo, N=397.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> Grupa badana: olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg 2x dobę + abirateron (1000 mg, 1x dobę) + prednizon lub prednizolon (5 mg, 2x dobę).</p> <p>Grupa kontrolna: abirateron (1000 mg, 1x dobę) + prednizon lub prednizolon (5 mg, 2x dobę) + placebo 2x dobę</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> do obiektywnej progresji choroby ocenianej przez badacza na podstawie wyników badań obrazowych (wg kryteriów RECIST 1.1 dla tkanek miękkich i kryteriów określonych przez Prostate Cancer Working Group-3 dla zmian w kościach), nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu</p> <p><u>Mediana czasu leczenia [w momencie pierwotnej analizy danych w 30 lipca 2021 roku]:</u></p>	<p>Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej, jeden pacjent nie otrzymał przypisanej terapii, z uwagi na niespełnienie kryteriów randomizacji/niepowodzenie fazy przesiewowej).</p> <p>W lipcu 2021 roku (pierwotna analiza danych):</p> <ul style="list-style-type: none"> - w grupie badanej 177/399 (44,4%) pacjentów przerwało udział w badaniu, a 218 (54,6%) przerwało leczenie olaparybem z powodu: obiektywnej progresji choroby (n=94), innych przyczyn (n=54)*, zdarzeń niepożądanych (n=42), własnej decyzji (n=26), poważnych naruszeń protokołu badania (n=2); żaden pacjent nie został utracony z okresu obserwacji. - w grupie kontrolnej: 130/397 (46,5%) pacjentów przerwało udział w badaniu, a 259 (65,2%) przerwało leczenie placebo 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - czas przeżycia wolny od progresji (ibPFS) choroby w badaniach obrazowych lub zgonu w ocenie badacza (zwany również czasem przeżycia wolnym od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS); dodatkowo przeprowadzona została centralna ocena przez zamaskowanych, niezależnych ekspertów oraz analizy wrażliwości w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na różne czynniki demograficzne czy też związane z przebiegiem choroby. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie całkowite (OS); 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat (lub ≥ 19 lat w przypadku Korei Południowej), w momencie podpisania zgody na udział w badaniu; w przypadku pacjentów z Japonii w wieku < 20 lat, pisemna zgoda powinna zostać udzielona przez pacjenta i jego prawnego reprezentanta; - histologicznie lub cytologicznie potwierdzony gruczolakorak gruczołu krokowego; - przerzutowy status choroby definiowany jako co najmniej jeden udokumentowany przerzut w skanie kości [scyntygrafii] lub w tomografii komputerowej/badaniu metodą rezonansu magnetycznego; - pacjenci leczeni w pierwszej linii z powodu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC): -- pacjenci wcześniej nieleczeni z powodu mCRPC, np. pacjenci nieleczeni chemioterapią cytotoksyczną, nowymi lekami hormonalnymi ani innymi terapiami ogólnoustrojowymi (zarejestrowanymi lub eksperymentalnymi), za wyjątkiem deprivacji androgenów; -- leczenie lekami antyandrogenowymi pierwszej generacji (np. bikalutamidem, nilutamidem i flutamidem) przed

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: Astra Zeneca and Merck Sharp & Dohme, LLC.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.</p>		<p>- 17,5 miesiąca w grupie leczonej olaparybem i 15,7 miesiąca w grupie stosującej placebo; 18,2 miesiąca w przypadku abirateronu stosowanego w grupie leczonej olaparybem i 15,7 miesiąca dla abirateronu w grupie stosującej placebo.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u> mediana (zakres) czasu trwania obserwacji pod kątem progresji choroby u pacjentów z ocenionymi danymi wyniosła 22,2 miesiąca (od 0,03 do 32,56 miesiąca) w grupie leczonej olaparybem oraz 21,8 miesiąca (od 0,10 do 30,88 miesiąca) w grupie stosującej placebo (dane zbierane do lipca 2021 roku).</p>	<p>z powodu: obiektywnej progresji choroby (n=147), innych przyczyn (n=66)*, zdarzeń niepożądanych (n=26), własnej decyzji (n=16), poważnych naruszeń protokołu badania (n=3); 1 pacjent został utracony z okresu obserwacji.</p> <p>*inne przyczyny obejmowały: kliniczną progresję choroby, progresję choroby na podstawie oceny poziomu PSA, zgon itp.</p> <p>W październiku 2022 roku (finalna analiza danych): - w grupie badanej 288/399 (72,2%) pacjentów przerwało leczenie (abirateronem i olaparybem), z powodu: obiektywnej progresji choroby (n=125), innych przyczyn (n=70), zdarzeń niepożądanych (n=61), własnej decyzji (n=29), poważnych naruszeń protokołu badania (n=3); Ogółem 188 pacjentów zostało utraconych z badania, w tym 168 zmarło, 14 z powodu własnej decyzji, 4 zostało utraconych z okresu</p>	<p>- czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (TFST); - czas do progresji bólu; - czas do konieczności rozpoczęcia stosowania opioidów; - czas do objawowych zdarzeń związanych z układem kostnym; - czas do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2); - ocena jakości życia związanej ze zdrowiem; - ocena statusu mutacji genów związanych z procesem naprawy DNA metodą rekombinacji homologicznej (HRR); - farmakokinetyka; - profil bezpieczeństwa.</p> <p><u>Eksploracyjne punkty końcowe:</u> - ocena odpowiedzi na leczenie, w tym obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) i kontroli choroby (CDR); - czas trwania odpowiedzi na leczenie;</p>	<p>dopuszczeniem do randomizacji, ale z okresem wymywania wynoszącym 4 tygodnie; -- leczenie docetaxelem było dozwolone podczas leczenia neoadjuwantowego/adjuwantowego miejscowego raka gruczołu krokowego oraz w stadium przerzutowym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego (mHSPC), o ile w trakcie lub bezpośrednio po takim leczeniu nie wystąpiły objawy niepowodzenia lub progresji choroby; -- przed stadium mCRPC dozwolone było leczenie antyandrogenami drugiej generacji (z wyjątkiem abirateronu) bez progresji PSA/progresji klinicznej/progresji radiologicznej w trakcie leczenia, pod warunkiem przerwania leczenia co najmniej 12 miesięcy przed randomizacją; - pacjenci otrzymujący deprywację androgenów za pomocą analogu hormonu uwalniającego gonadotropiny lub obustronnej orchiektomii, ze stężeniem testosteronu w surowicy <50 ng/dl (<2,0 nmol/l) w ciągu 28 dni przed randomizacją. Pacjenci otrzymujący deprywację androgenów na początku badania powinni ją kontynuować przez cały czas trwania badania; - pacjenci będący kandydatami do terapii abirateronem z udokumentowanymi dowodami postępu choroby. Postępująca choroba w momencie włączenia do badania zdefiniowana jako jedno lub więcej z następujących trzech kryteriów, które wystąpiły, gdy pacjent był poddawany terapii deprywacji androgenów:</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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>Finalna analiza w październiku 2022 roku: Mediana okresu obserwacji dla całkowitego u pacjentów z cenzurowanymi danymi wynosiła 36,6 miesiąca (IQR: 34,1-40,3), w przypadku grupy badanej i 36,5 miesiąca (33,8-40,3) w przypadku grupy kontrolnej.</p>	<p>obserwacji, 2 z innych przyczyn.</p> <p>- w grupie kontrolnej 317/397 (79,8%) pacjentów przerwało leczenie (abirateronem i placebo), z powodu: obiektywnej progresji choroby (n=186), innych przyczyn (n=79), zdarzeń niepożądanych (n=29), własnej decyzji (n=19), poważnych naruszeń protokołu badania (n=3), utraty z okresi obserwacji (n=1);</p> <p>Ogółem 218 pacjentów zostało utraconych z badania, w tym 203 zmarło, 10 z powodu własnej decyzji, 2 zostało utraconych z okresu obserwacji, 2 z innych przyczyn, 1 z powodu niespełnienia kryteriów randomizacji.</p>	<p>- odpowiedź na leczenie na podstawie zmiany stężenia PSA; - czas do progresji choroby na podstawie zmian poziomu PSA; - zbadanie mechanizmów odpowiedzialnych za oporność na leczenie, cena czynników predykcyjnych odpowiedzi na leczenie, ocena aspektów ekonomicznych stosowanych terapii.</p> <p>Brakujących danych z zakresu bezpieczeństwa nie imputowano. W przypadku braku danych co do dnia miesiąca w którym wystąpiło dane zdarzenie z zakresu skuteczności czy bezpieczeństwa za datę przyjmowano pierwszy dzień danego miesiąca.</p>	<p>-- progresja PSA zdefiniowana przez co najmniej dwa wzrosty poziomu PSA w odstępie ≥ 1 tygodnia między każdym oznaczeniem. Wartość PSA podczas wizyty przesiewowej powinna być ≥ 1 $\mu\text{g/L}$ (1 ng/ml) (zgodnie z kryteriami PCWG-3);</p> <p>-- progresja choroby w obrębie tkanek miękkich określona wg kryteriów RECIST 1.1;</p> <p>-- progresja w obrębie kości określona przez pojawienie się 2 lub więcej nowych zmian na skanie kości (zgodnie z kryteriami PCWG-3);</p> <p>- prawidłowa czynność narządów i szpiku kostnego mierzona w ciągu 28 dni przed podaniem badanego leku, zgodnie z poniższą definicją:</p> <p>-- stężenie hemoglobiny $\geq 10,0$ g/dl bez transfuzji krwi w ciągu ostatnich 28 dni;</p> <p>-- bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$;</p> <p>-- liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$;</p> <p>-- stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5 \times$ górnej granicy normy (GGN) obowiązującej w danej placówce. Pacjenci ze stwierdzoną chorobą Gilberta, u których stężenie bilirubiny w surowicy wynosi $\leq 3 \times$ GGN, mogą zostać włączeni do badania;</p> <p>-- stężenie potasu w surowicy $\geq 3,5$ mmol/l;</p> <p>-- albumina surowicy $\geq 3,0$ g/dl;</p> <p>-- aminotransferaza asparaginianowa/aminotransferaza alaninowa $\leq 2,5 \times$ ULN, chyba że obecne są przerzuty do wątroby, w którym to przypadku wartości muszą być $\leq 5 \times$ ULN;</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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> -- klirens kreatyniny ≥ 51 ml/min, obliczony za pomocą równania Cockcrofta-Gaulta dla mężczyzn lub na podstawie 24-godzinnego badania moczu; - stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynoszący 0-1, bez pogorszenia w ciągu ostatnich 2 tygodni; - oczekiwana długość życia co najmniej 6 miesięcy w ocenie badacza; - przed randomizacją ośrodki muszą potwierdzić dostępność archiwalnej utrwalonej próbki tkanki guza lub nowej biopsji wykonanej w czasie badania przesiewowego, która spełnia minimalne wymagania dotyczące patologii i próbek, aby umożliwić analizę podgrupy stanu HRR dla oceny pierwszorzędnego punktu końcowego rPFS. W przypadku braku pisemnego potwierdzenia ww. dostępności tkanki nowotworowej przed randomizacją, pacjent nie kwalifikował się do badania; - pacjenci muszą stosować prezerwatywy podczas leczenia i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki olaparybu + abirateronu podczas stosunku płciowego z kobietą w ciąży lub z kobietą w wieku rozrodczym. Partnerki pacjentów płci męskiej również powinny stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji, jeśli są w wieku rozrodczym; - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. </p> <p> <u>Kryteria wykluczenia:</u> - znany inny nowotwór złośliwy, z progresją lub wymagający aktywnego leczenia w ciągu ostatnich 5 lat. Wyjątki </p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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>obejmują raka podstawnokomórkowego skóry i raka płaskonabłonkowego skóry, po radykalnej terapii;</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z zespołem mielodysplastyczny (MDS)/ostrą białaczką szpikową (AML) lub z objawami sugerującymi MDS/AML; - klinicznie istotna choroba układu krążenia, w postaci zawału mięśnia sercowego lub zdarzeniami zakrzepowymi tętnic (np. udar) w ciągu ostatnich 6 miesięcy, ciężka lub niestabilna dławica piersiowa, migotanie przedsionków lub inne zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia lub niewydolność serca klasy II-IV według New York Heart Association lub pomiar frakcji wyrzutowej serca <50% podczas badania przesiewowego, w echokardiografii lub skanie wielobramkowej akwizycji; - planowana lub zaplanowana operacja kardiochirurgiczna lub przezskórna interwencja wieńcowa; - przebyty zabieg rewaskularyzacji (znaczące zwężenie tętnicy wieńcowej, szyjnej lub obwodowej); - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 95 mmHg). <p>Dopuszcza się pacjentów z nadciśnieniem w wywiadzie, pod warunkiem, że ciśnienie krwi jest kontrolowane za pomocą leczenia hipotensyjnego;</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeszłości niekontrolowana dysfunkcja przysadki lub nadnerczy; - aktywna infekcja lub inny stan chorobowy, który sprawia, że stosowanie prednizonu/prednizolonu jest przeciwwskazane;

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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"> - każda przewlekła choroba wymagająca stosowania ogólnoustrojowej dawki kortykosteroidu >10 mg prednizonu/prednizolonu na dobę; - pacjenci ze słabym stanem zdrowia ze względu na poważne, niekontrolowane zaburzenie medyczne, niezdolność do ogólnoustrojowej lub aktywnej, niekontrolowanej infekcji; - utrzymująca się toksyczność (stopień >2 wg Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]) spowodowana wcześniejszą terapią przeciwnowotworową, z wyłączeniem łysienia; - pacjenci z przerzutami do mózgu. Skan w celu potwierdzenia braku przerzutów do mózgu nie jest wymagany; - pacjenci z uciskiem rdzenia kręgowego są wykluczeni, chyba że uważa się, że otrzymali ostateczne leczenie z tego powodu i mają dowody na klinicznie stabilną chorobę przez 4 tygodnie; - pacjenci, u których nie można ocenić progresji zarówno w obrębie kości, jak i tkanek miękkich, zgodnie z definicją spełniającą oba poniższe kryteria: -- <ul style="list-style-type: none"> scyntygrafia kości określana jako superskan, wykazująca intensywną symetryczną aktywność w obrębie kości; - brak zmian w tkankach miękkiej (mierzalnych lub niemierzalnych), które można ocenić za pomocą kryteriów RECIST; - pacjenci, którzy nie są w stanie połykać leków podawanych doustnie oraz pacjenci z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, które mogą zakłócać wchłanianie badanego leku;

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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"> - pacjenci z obniżoną odpornością, np. pacjenci, o których wiadomo, że są serologicznie dodatni w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) - pacjenci ze znanym czynnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; - jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP, w tym olaparybem; - pacjenci otrzymujący jakąkolwiek ogólnoustrojową chemioterapię lub radioterapię (z wyjątkiem przyczyn paliatywnych) w ciągu 3 tygodni przed badanym leczeniem. W przypadku pacjentów otrzymujących paliatywnie radioterapię, należy przerwać radioterapię na 1 tydzień przed randomizacją; - jakiegokolwiek wcześniejsza ekspozycja na inhibitor CYP17 (17α-hydroksylazy/C17,20-liazy) (np. abirateron, orteronel); - jednoczesne stosowanie znanych silnych inhibitorów CYP3A (np. itrakonazolu, telitromycyny, klarytromycyny, inhibitorów proteazy wzmacnianych rytonawirem lub kobicystatem, indynawiru, sakwinawiru, nelfinawiru, boceprewiru, telaprewiru) lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A (np. cyprofloksacyna, erytromycyna, diltiazem, flukonazol, werapamil). Wymagany okres wypłukania przed rozpoczęciem leczenia badanym lekiem wynosi 2 tygodnie; - jednoczesne stosowanie znanych silnych induktorów CYP3A (np. fenobarbitalu, enzalutamidu, fenytoiny, ryfampicyny, ryfabutyliny, ryfapentyny, karbamazepiny, newirapiny lub ziela dziurawca) lub

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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>umiarkowanych induktorów CYP3A (np. bozentan, efawirenz lub modafinil). Wymagany okres wypłukiwania przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania wynosi 5 tygodni w przypadku fenobarbitalu i enzalutamidu oraz 3 tygodnie w przypadku innych środków;</p> <ul style="list-style-type: none"> - poważna operacja w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia w ramach badania <p>pacjenci muszą wyzdrowieć po wszelkich skutkach poważnej operacji;</p> <ul style="list-style-type: none"> - przebyty allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub podwójny przeszczep krwi pępowinowej; - udział w innym badaniu klinicznym z badanym produktem lub badanymi wyrobami medycznymi w ciągu 1 miesiąca od randomizacji; - nadwrażliwość na olaparyb lub abirateron w wywiadzie, którąkolwiek substancją pomocniczą olaparybu lub abirateronu lub leki o podobnej budowie chemicznej lub podobnej klasie do olaparybu lub abirateronu; - zaangażowanie w planowanie i/lub prowadzenie badania; - w ocenie badacza, pacjent nie mogący uczestniczyć w badaniu, jeśli jest mało prawdopodobne, aby pacjent przestrzegał procedur badania, ograniczeń i wymagań; - uprzednia randomizacja w niniejszym badaniu.
Badanie NCT01972217 [21]-[29]	Badanie II fazy, wieloośrodkowe (41 ośrodków w 11 państwach Europy i Ameryki Północnej), randomizowane, podwójnie	Dorośli pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujący wcześniej docetaksel.	<u>Okres leczenia:</u> do progresji choroby lub braku korzyści klinicznej (w ocenie badacza); pacjentom	We wrześniu 2017 roku (finalna analiza danych): - w grupie badanej 46/71 (64,8%) pacjentów przerwało udział w badaniu (w tym: 43 zmarło, 2 zostało utraconych z okresu	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji choroby lub zgonu w ocenie badacza (rPFS).	<u>Kryteria włączenia:</u> - mężczyźni w wieku ≥ 18 lat; - histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację, zdefiniowany jako: wzrost poziomu PSA lub inne objawy progresji choroby

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>zamaskowane, w układzie grup równoległych, typu IIA[^] (podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>).</p> <p>Badanie opublikowane, opisane na podstawie publikacji pełnotekstowych i danych z abstraktów konferencyjnych.</p> <p>Czas trwania badania (rekrutacji pacjentów) do fazy randomizowanej: 25 listopada 2014 – 14 lipca 2015.</p> <p>Sponsor: Astra Zeneca, z koordynacją przez IQVIA.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.</p>	<p>Przed fazą randomizowaną została przeprowadzona otwarta faza run-in, celem której celem była ocena bezpieczeństwa stosowania olaparybu – w ramach tej fazy dokonywano eskalacji dawki olaparybu od 200 do 300 mg, 2x dobę (stosowanego wraz z abirateronem), przez co najmniej 14 dni (N=16).</p> <p>Faza randomizowana: <u>Grupa badana:</u> olaparyb + abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo + abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71.</p> <p><u>Schemat leczenia w fazie randomizowanej:</u> Grupa badana: olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg 2x dobę + abirateron (1000 mg, 1x dobę) + prednizon lub prednizolon (5 mg, 2x dobę).</p> <p>Grupa kontrolna: placebo 2x dobę + abirateron (1000 mg, 1x</p>	<p>pozwolono przerwać podawanie olaparybu, placebo lub abirateronu indywidualnie według uznania badacza. Przerwy w podawaniu olaparybu lub placebo trwające do 14 dni były dozwolone według uznania badacza w celu opanowania wszelkich działań toksycznych i były wymagane w przypadku zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. związanych z leczeniem. Leczenie rozpoczynano ponownie, gdy zdarzenia niepożądane ustąpiły do 1 lub niższego stopnia nasilenia lub niższego. U pacjentów rozważano zmniejszenie dawki olaparybu</p>	<p>obserwacji a 1 z innych przyczyn), a 64 (90,1%) przerwało leczenie olaparybem z powodu: zdarzeń niepożądanych (n=19), pogorszenia stanu zdrowia w ocenie badacza (n=21), własnej decyzji (n=4), innych przyczyn (n=11), klinicznej progresji choroby (n=6), nieznanych przyczyn (n=3).</p> <p>- w grupie kontrolnej: 47/71 (66,2%) pacjentów przerwało udział w badaniu (w tym: 45 zmarło, 1 został utracony z okresu obserwacji, 1 wycofał się z badania), a 63 (88,7%) przerwało leczenie placebo z powodu: zdarzeń niepożądanych (n=7), pogorszenia stanu zdrowia w ocenie badacza (n=34), innych przyczyn (n=13), klinicznej progresji choroby (n=9).</p> <p>Terapię abirateronem przerwało 62/71 pacjentów w grupie badanej i 63/71 w grupie kontrolnej, najczęściej z powodu pogorszenia stanu zdrowia.</p>	<p><u>Pozostałe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa i tolerancji; - czas do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2); - przeżycie całkowite (OS); - odsetek pacjentów z radiograficzną odpowiedzią na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie; - odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie w obrębie tkanek miękkich; - czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej; - czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej; - odpowiedź na leczenie określona na podstawie redukcji poziomu PSA; - zmiana w liczbie krążących komórek guza; - ocena jakości życia związanej ze zdrowiem i nasilenia bólu; - eksploracyjna analiza wskaźników przeżycia 	<p>pomimo stosowania deprywacji androgenowej i kastracyjny poziom testosteronu (≤ 50 ng/dl);</p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej jeden przerzut do kości (stwierdzony w skanie kości, tomografii komputerowej lub magnetycznym rezonansie jądrowym); - potwierdzenie mutacji genów HRR nie było wymagane; - pacjenci kwalifikujący się do leczenia abirateronem; - stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0-2 bez pogorszenia obserwowanego w ciągu 2 tygodni przed badaniem; - spodziewana długość życia wynosząca co najmniej 12 tygodni; - w przypadku kwalifikacji do fazy randomizowanej wymagana było wcześniejsze stosowanie docetakselu w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, ale nie było wymagane uzyskanie odpowiedzi na takie leczenie; - pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie wcześniej więcej niż dwóch linii chemioterapii lub wcześniejsze stosowanie leków hormonalnych drugiej generacji lub olaparybu; - nieprawidłowa funkcja narządów, szpiku kostnego lub serca; - pacjenci z zdiagnozowany innym nowotworem złośliwym do 5 lat przed rozpoczęciem udziału w badaniu; - poważna lub niekontrolowana choroba układowa, w tym nadciśnienie lub infekcja

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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
		dobę) + prednizon lub prednizolon (5 mg, 2x dobę).	lub placebo do 250 mg dwa razy na dobę i do 200 mg dwa razy na dobę w przypadku nawrotu toksyczności. Przerwy lub zmniejszenie dawki abirateronu, prednizonu lub prednizolonu były niedozwolone. Pacjenci mogli wycofać się z badania dobrowolnie lub zostać wycofani z powodu poważnego nieprzestrzegania protokołu, a pacjentów, z którymi nie można było się skontaktować po trzech lub więcej nieudanych próbach, uznano za utraconych z okresu obserwacji. <u>Mediana czasu leczenia (do</u>		w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status mutacji HRR.	lub ucisk rdzenia kręgowego lub przerzuty do mózgu (za wyjątkiem bezobjawowych lub ustabilizowanych przerzutów).

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>wrzesnia 2017 roku)</u> 309 dni (IQR: 145–457) w przypadku grupy badanej i 253 dni (IQR: 113–421) w grupie kontrolnej. Mediana czasu trwania leczenia abirateronem wyniosła 338 dni (IQR: 169-588) w grupie badanej w porównaniu z 253 dniami (130-429) w grupie kontrolnej.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji (do września 2017 roku):</u> - 15,9 miesiąca (IQR: 8,1-25,5) w grupie badanej i 24,5 miesiąca (IQR: 8,1-27,6) w grupie kontrolnej.</p>			
Badanie BRCAAWAY [30]-[32]	Badanie II fazy, wielośrodkowe (18 ośrodków), randomizowane, otwarte, w układzie grup skrzyżowanych, typu IIA^ (podejście do testowanej	Dorośli pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacjami BRCA1, BRCA2 i/lub ATM. Grupa badana I:	<p><u>Okres leczenia:</u> brak danych.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> - do dwóch lat; w dostępnych abstraktach</p>	Brak danych	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - czas przeżycia wolny od obiektywnej progresji choroby (radiograficznej lub klinicznej)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - zdolność do wyrażenia pisemnej, świadomej zgony na udział w badaniu; - mężczyźni w wieku ≥ 18 lat; - histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie gruczolaka prostaty; - udokumentowany postępujący przerzutowy rak gruczołu krokowego,</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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>hipotezy: <i>prawdopodobnie superiority</i> dla porównania względem monoterapii).</p> <p>Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie i danych z abstraktów konferencyjnych i rejestru badań klinicznych.</p> <p>Czas trwania badania: styczeń 2017-styczeń 2022.</p> <p>Sponsor: Astra Zeneca, Northwestern University, National Cancer Institute (NCI).</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niemożliwe do wiarygodnego określenia, z uwagi na fakt opublikowania wyników badania jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, w</p>	<p>Abirateron+prednizon, N=17; <u>Grupa badana II:</u> olaparyb, N=17; <u>Grupa badana III:</u> olaparyb + abirateron + prednizon, N=19. <u>Kohorta eksploracyjna</u> (pacjenci z defektami naprawy DNA innymi niż ATM, BRCA1, BRCA2): olaparyb, N=brak danych.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> <u>Grupa badana I:</u> abirateron (1000 mg, 1x dobę) + prednizon (5 mg, 2x dobę).</p> <p><u>Grupa badana II:</u> olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg 2x dobę przez 28 dni, w cyklach 28-dniowych.</p> <p><u>Grupa badana III:</u> olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg 2x dobę przez 28 dni, w cyklach 28-dniowych + abirateron (1000 mg, 1x dobę) + prednizon (5 mg, 2x dobę).</p> <p><u>Kohorta eksploracyjna:</u> olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg 2x dobę</p>	<p>mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła: 8,3 (0,8; 33,3), 12,2 (2,7; 21,8) i 16,8 (2,9; 41,7) miesięcy w odpowiednio w grupach I, II i III.</p>		<p><u>Pozostałe punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa; - odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST; - odpowiedź na leczenie określana na podstawie poziomu PSA; - wskaźnik niewykrywalnego PSA; - inhibicja PARP; - odpowiedź na leczenie i PFS po progresji i przedstawieniu na inne leczenie oceniane w ramach badania. 	<p>oporny na kastrację, na podstawie co najmniej jednego z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> -- progresję PSA zdefiniowana jako wzrost o 25% w stosunku do wartości początkowej ze wzrostem wartości bezwzględnej o co najmniej 2,0 ng/ml, który jest potwierdzony w kolejnym badaniu poziomu PSA w odstępie minimum 1 tygodnia i minimalnym PSA równym 2,0 ng/ml; -- progresja dwuwymiarowo mierzalnej tkanki miękkiej lub przerzutów do węzłów chłonnych oceniana w ciągu jednego miesiąca przed rejestracją za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego; -- progresja choroby kości (choroba możliwa do oceny) nowe zmiany kostne) na podstawie scyntygrafii kości; - zgoda na wykonanie biopsji co najmniej jednego miejsca przerzutu (świeża biopsja gruczołu krokowego jest dozwolona tylko wtedy, gdy występuje wyraźna miejscowa choroba i nie ma innego mierzalnego ogniska chorobowego lub biopsji zmiany kostnej) w celu określenia defektów naprawy DNA; jednakże: Zamiast nowej biopsji można użyć odpowiedniej archiwalnej tkanki nowotworowej z przerzutu lub guza pierwotnego, jeśli jest dostępna. Tacy pacjenci będą kwalifikować się do terapii opartej na protokole tylko wtedy, gdy biopsja wykaże obecność defektów naprawy DNA w materiale z guza. Zamiast nowej biopsji/analizy w oparciu o ocenę jakości biopsji i analizy w ośrodku centralnym można włączyć pacjentów ze

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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
	którym nie przedstawiono szczegółów metodyki badania.	przez 28 dni, w cyklach 28-dniowych. Pacjenci leczeni pojedynczym lekiem (w grupach I i II) mogli być przestawieni na terapię pojedynczym lekiem stosowanym w drugiej równoległej leczonej grupie chorych w przypadku progresji choroby.				<p>stwierdzonymi defektami naprawy uszkodzeń DNA na podstawie wcześniej odpowiednio potwierdzonej analizy tkanki guza. Pacjenci ze znanymi defektami naprawy DNA linii zarodkowej kwalifikują się bez biopsji. Jednak wysoce pożądane będzie poddanie się biopsji w przypadku choroby z przerzutami, aby lepiej określić zakres defektów naprawy DNA w obecnym kontekście choroby;</p> <ul style="list-style-type: none"> - stan sprawności wg skali ECOG 0-2; - odpowiednia funkcja narządów, w ciągu 14 dni od rejestracji; - wpływ abirateronu, olaparybu lub ich połączenia na rozwijający się płód ludzki w zalecanej dawce terapeutycznej jest nieznan. Mężczyźni muszą wyrazić zgodę na stosowanie odpowiedniej antykoncepcji przed przystąpieniem do badania, przez cały czas trwania badania i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu; - pacjenci muszą przerwać terapię antyandrogenową (tj. flutamidem, bicalutamidem, nilutamidem) na co najmniej 4 tygodnie przed rejestracją bez oznak spadku PSA po okresie wypłukania; - stężenie testosteronu w surowicy < 50 ng/dl. Pacjenci muszą kontynuować pierwotną deprivacją androgenów z analogiem LHRH (agonistą lub antagonistą), jeśli nie przeszli orchiektomii; - zdolność do przyjmowania leków doustnie bez kruszenia, rozpuszczania lub żucia tabletek; - oczekiwana długość życia wynosząca \geq 6 miesięcy;

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>- pacjenci mogli otrzymać wcześniej radioterapię lub operację. Jednak od zakończenia radioterapii lub operacji musiało upłynąć co najmniej 14 dni, i musiały ustąpić wszystkie działania niepożądane w momencie rejestracji;</p> <p>- chęć i zdolność do przestrzegania protokołu przez cały czas trwania badania, w tym podczas leczenia oraz planowanych wizyt i badań, w tym obserwacji.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p>- wcześniejsza ekspozycja na CYP17 (inny niż ketokonazol) lub inhibitory PARP w przypadku raka prostaty. Kwalifikują się pacjenci z wcześniejszą ekspozycją na ketokonazol,</p> <p>- wcześniejsza chemioterapia choroby odpornej na kastrację. Chemioterapia prowadzona w warunkach hormonowrażliwych jest dopuszczalna, jeżeli zostanie przerwana co najmniej 4 tygodnie przed rejestracją;</p> <p>- wcześniejsza ekspozycja na enzalutamid, ARN-509 lub inną eksperymentalną terapię ukierunkowaną na receptor androgenowy w leczeniu mCRPC; - pacjenci z aktualnie czynnym drugim nowotworem złośliwym, z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry lub powierzchownego raka przejściowokomórkowego;</p> <p>- pacjenci otrzymujący inne leki badane. Stosowanie wszelkich wcześniej badanych leków musiało zostać przerwane co najmniej 14 dni (2 tygodnie wymywania) przed rejestracją;</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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"> - pacjenci, którzy otrzymywali itraconazol, ketokonazol lub flukonazol w ciągu 3 tygodni przed rejestracją lub ci, którzy nie powrócili do stanu wyjściowego lub stopnia 1. po zdarzeniach niepożądanych spowodowanych lekami podanymi ponad 3 tygodnie wcześniej; - pacjenci z czynnymi napadami padaczkowymi w wywiadzie (lub pojedynczym potwierdzonym napadem padaczkowym) w ciągu ostatnich 2 lat od momentu rejestracji - pacjenci z dysfunkcją przysadki lub nadnerczy w wywiadzie, aktywnym lub objawowym wirusowym zapaleniem wątroby lub przewlekłą chorobą wątroby nie kwalifikują się; - pacjenci z aktywnymi przerzutami do mózgu. Skan w celu potwierdzenia braku przerzutów do mózgu nie jest wymagany u pacjentów bezobjawowych; - w przeszłości reakcje alergiczne przypisywane związkom o składzie chemicznym lub biologicznym podobnym do olaparybu lub abirateronu; - pacjenci ze słabą kondycją medyczną z powodu poważnego, niekontrolowanego zaburzenia medycznego, niezłośliwej choroby ogólnoustrojowej lub czynnej, niekontrolowanej infekcji. Przykłady obejmują między innymi niekontrolowane komorowe zaburzenia rytmu serca, niedawno przebyty (w ciągu 3 miesięcy) zawał mięśnia sercowego, niestabilny ucisk rdzenia kręgowego (nieleczony lub niestabilny w ciągu co najmniej 28 dni przed rejestracją), zespół żyły głównej górnej i rozległą obustronną chorobę płuc lub jakimkolwiek zaburzeniu psychicznym,

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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>które uniemożliwia uzyskanie świadomej zgody;</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z istniejącą wcześniej długotrwałą toksycznością hematologiczną, w tym ze znanymi wskaźnikami niewydolności lub nieprawidłowości szpiku kostnego; - pacjenci z zespołem mielodysplastycznym / ostrą białaczką szpikową; - pacjenci mogą kontynuować codzienne przyjmowanie multiwitaminy, wapnia i witaminy D, ale wszystkie inne ziołowe, alternatywne i suplementy diety muszą zostać przerwane przed rozpoczęciem leczenia zgodnego z protokołem. Środki działające na hormony, są zabronione podczas badania i należy je odstawić przed rozpoczęciem leczenia zgodnego z protokołem (nie wymagany okres wmywania); pacjenci przyjmujący octan megesterolu z powodu uderzeń gorąca mogą kontynuować terapię; - pacjenci muszą przerwać przyjmowanie rytonawiru, idynawiru, sakwinawiru, telitromycyny, klarytromycyny i nelfinawiru na 1 tydzień przed rejestracją; - pacjenci muszą przerwać przyjmowanie fenytoiny, ryfampicyny, ryfapentyny, ryfabutyliny, karbamazepiny, newirapiny, modafinilu i dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>) na 3 tygodnie przed rejestracją; - pacjenci nie mogą planować jednoczesnej chemioterapii cytotoksycznej, zabiegu chirurgicznego lub radioterapii podczas leczenia zgodnego z protokołem;

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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"> - jednoczesne stosowanie jakichkolwiek zabronionych leków w ciągu 7 dni od rejestracji; - pacjenci zakażeni wirusem HIV stosujący skojarzoną terapię przeciwretrowirusową ze względu na możliwość interakcji farmakokinetycznych z olaparybem. Ponadto ci pacjenci są narażeni na zwiększone ryzyko śmiertelnych zakażeń podczas leczenia supresją szpiku; - pacjenci ze stwierdzonym czynnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub wirusowym zapaleniem wątroby typu C; - pacjenci z początkowymi zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (klasa B i C wg skali Childa-Pugha); - utrzymująca się toksyczność (stopień \geqCTCAE 2), z wyjątkiem łysienia, spowodowana wcześniejszą terapią przeciwnowotworową; - spoczynkowe EKG z odstępem QTc > 470 ms w 2 lub więcej punktach czasowych w ciągu 24 godzin lub zespół wydłużonego odstępu QT; - pacjenci z istotnym schorzeniem kardiologicznym; - transfuzja krwi w ciągu 30 dni od wyrażenia zgody na udział w badaniu; - przebyty allogeniczny przeszczep szpiku kostnego; - poważna operacja w ciągu 14 dni od rejestracji, a pacjenci muszą wyzdrowieć po wszelkich skutkach poważnej operacji; - pacjenci z jakimkolwiek schorzeniem, które może zakłócać wchłanianie badanego leku;

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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"> - brak innych przesłanek, które zdaniem badacza wykluczałyby udział pacjenta w badaniu; - pacjenci z niekanonicznymi defektami naprawy DNA i rozległą chorobą trzewną lub objawową chorobą kości wymagającymi pilnej interwencji.

^ Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996. 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, HRR – naprawa DMA na drodze rekombinacji homologicznej; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby [lub zgonu]; PSA – swoisty antygen sterczowy; mCRPC – przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego; OS – przeżycie całkowite; PCWG-3 - Prostate Cancer Working Group-3; RECIST – kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach litych; rPFS – przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby [lub zgonu]; ULN – dolna granica normy.

Tabela 39. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie PROpel [1]-[20] (ogólna populacja), na podstawie danych z referencji [1] i [2].

Cecha		Grupa badana: olaparyb+abirateron + prednizon lub prednizolon, N=399	Grupa badana: placebo+abirateron + prednizon lub prednizolon, N=397
Wiek w momencie randomizacji, mediana (zakres) [lata]		69,0 (43-91)	70,0 (46-88)
Wskaźnik Gleasona, n (%)	≥8	265 (66,4%)	258 (65,0%)
	Nieznany	13 (3,3%)	5 (1,3%)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	286 (71,7%)	272 (68,5%)
	1	112 (28,1%)	124 (31,2%)
	Nieznany	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Wcześniejsze leczenie docetakselem, n (%)	Tak	97 (24,3%)	98 (24,7%)
	W stadium przerzutowego raka gruczołu krokowego hormonowrażliwego (mHSPC)	90 (22,6%)	89 (22,4%)
Wcześniejsze leczenie nowymi lekami hormonalnymi**, n (%)*		1 (0,3%)	0 (0%)
Rodzaj progresji choroby, n (%)	Określona na podstawie poziomu PSA	172 (43,1%)	173 (43,6%)
	Określona na podstawie wyników badań obrazowych	92 (23,1%)	73 (18,4%)
	Określona na podstawie wyników obu powyższych badań	134 (33,6%)	150 (37,8%)

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Cecha		Grupa badana: olaparyb+abirateron + prednizon lub prednizolon, N=399	Grupa badana: placebo+abirateron + prednizon lub prednizolon, N=397
	Brak danych	1 (0,3%)	1 (0,3%)
Obecność przerzutów odległych w momencie początkowej diagnozy, n (%)		257 (64,4%)	242 (61,0%)
Lokalizacja choroby[^], n (%)	Kości	349 (87,5%)	339 (85,4%)
	Odległe węzły chłonne	133 (33,3%)	119 (30,0%)
	Lokalne węzły chłonne	82 (20,6%)	89 (22,4%)
	Gruczoł krokowy i struktury przylegające	47 (11,8%)	46 (11,6%)
	Układ oddechowy (w tym płuca)	40 (10,0%)	42 (10,6%)
	Wątroba	15 (3,8%)	18 (4,5%)
Status mutacji genów związanych z procesem naprawy DNA metodą rekombinacji homologicznej, n (%) [dane zagregowane]	Mutacje HRR	111 (27,8%)	115 (29,0%)
	Brak mutacji HRR	279 (69,9%)	273 (68,8%)
	Status mutacji HRR nieznan	9 (2,3%)	9 (2,3%)
Status mutacji genów BRCA, n (%) [dane zagregowane]	BRCA1	9 (2,3%)	3 (0,8%)
	BRCA2	38 (9,5%)	35 (8,8%)
Wyjściowy poziom PSA, mediana (IQR) [µg/l]		17,90 (6,09-67,00)	16,81 (6,26-53,30)
Rasa, n (%)	Biała	282 (70,7%)	275 (69,3%)
	Azjatycka	66 (16,5%)	72 (18,1%)
	Czarna lub Afroamerykańska	14 (3,5%)	11 (2,8%)
	Inna	15 (3,8%)	9 (2,3%)
	Brak danych	22 (5,5%)	30 (7,6%)
Typ histologiczny – gruczolakorak, n (%)		398 (99,7%)	397 (100%)
Wcześniejsze leczenie miejscowe z zamiarem wyleczenia, n (%)		134 (33,6%)	144 (36,3%)
Czas od diagnozy do randomizacji, mediana[miesiące (zakres)]		33,6 (4-288)	39,5 (1-279)
Komentarz		W ocenie autorów głównej publikacji do badania PROpel, grupy były dobrze zbalansowane pod względem charakterystyki wyjściowej.	

ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny (stan sprawności) pacjenta z chorobą nowotworową; HRR – naprawa DMA na drodze rekombinacji homologicznej, IQR – rozstęp międzykwartylowy; PSA – swoisty antygen sterczowy (gruczołu krokowego). * dane uzyskane z elektronicznego formularza opisu przypadku; **Przed rozpoznaniem raka gruczołu krokowego opornym na kastrację z przerzutami dozwolone było leczenie środkami hormonalnymi nowej generacji (z wyjątkiem abirateronu), pod warunkiem, że u pacjentów nie wystąpiła progresja PSA ani progresja kliniczna lub obrazowa w trakcie leczenia, a leczenie zakończono co najmniej 12 miesięcy przed losowym przydziałem; ^ Badacze mogli wybrać więcej niż jedno miejsce występowania choroby.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 40. Terapie stosowane przez pacjentów w badaniu PROpel [1]-[20] (ogólna populacja), po progresji choroby podczas ocenianych w badaniu terapii, na podstawie danych z referencji [1] (w momencie pierwszej analizy danych, zbieranych do lipca 2021 roku).

Kolejna terapia po fazie randomizowanej, n (%)	Grupa badana: olaparyb+abirateron + prednizon lub prednizolon, N=132	Grupa badana: placebo+abirateron + prednizon lub prednizolon, N=173
Chemioterapia cytotoksyczna	91 (68,9%)	130 (75,1%)
Terapia hormonalna	46 (34,8%)	56 (32,4%)
Immunoterapia	11 (8,3%)	14 (8,1%)
Terapia celowana	6 (4,5%)	14 (8,1%)
Terapia systemowa	1 (0,8%)	5 (2,9%)
Inhibitor PARP	0 (0%)	3 (1,7%)
Inna	3 (2,3%)	7 (4,0%)

PARP – polimeraza(poli-ADP) rybozy. Pacjenci mogli stosować więcej niż jedną terapię.

Tabela 41. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania NCT01972217 [21]-[29] (ogólna populacja, faza run-in), na podstawie danych z referencji [21].

Cecha	Kohorta 1 Olaparyb 200 mg 2x dobę +abirateron (+prednizon lub prednizolon), N=3	Kohorta 2 – grupa 1 Olaparyb 300 mg 2x dobę +abirateron (+prednizon lub prednizolon), N=7	Kohorta 2 – grupa 2 Abirateron w monoterapii a następnie olaparyb 300 mg 2x dobę +abirateron (+prednizon lub prednizolon), N=6
Wiek, mediana (IQR) [lata]	72 (71-73)	67 (66-76)	69 (63-75)
Rasa biała, n (%)	3 (100%)	7 (100%)	6 (100%)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	2 (67%)	4 (67%)
	1	1 (33%)	2 (33%)
Stężenia PSA, mediana (IQR) [µg/l]	13 (100-115)	37 (22-52)	61 (8-93)
Czas od początkowej diagnozy do pierwszej dawki ocenianego leku, mediana (IQR) [miesiące]	108 (100-115)	70 (24-97)	46 (26-122)
Status choroby, n (%)	Tylko przerzutowa	2 (67%)	4 (67%)
	Miejscowo zaawansowana i przerzutowa	1 (33%)	2 (33%)
Nieznany status HRR, n (%)	3 (100%)	7 (100%)	6 (100%)
Wcześniejsze stosowanie docetakselu, n (%)	2 (67%)	4 (57%)	4 (67%)

ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny (stan sprawności) pacjenta z chorobą nowotworową, IQR – rozstęp międzykwartyłowy.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 42. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania NCT01972217 [21]-[29] (ogólna populacja, faza randomizowana), na podstawie danych z referencji [21].

Cecha		Grupa badana: olaparyb+abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71	Grupa badana: placebo+abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71
Wiek, mediana (IQR) [lata]		70 (65-75)	67 (62-74)
Stan sprawności w skali ECOG, n (%)	0	34 (48%)	38 (54%)
	1	36 (51%)	30 (42%)
	2	1 (1%)	1 (1%)
	Nieznany	0 (0%)	2 (3%)
Wcześniejsze terapie, n (%)	Docetaksel	71 (100%)	71 (100%)
	Kabazytaksel	10 (14%)	9 (13%)
	Abirateron	0 (0%)	1 (1%)
Liczba przerzutów do kości, n (%)	0	5 (7%)	6 (8%)
	1	3 (4%)	4 (6%)
	2-4	24 (34%)	36 (51%)
	5-9	39 (55%)	25 (35%)
Lokalizacja choroby, n (%)	Tylko w obrębie kości	33 (46%)	33 (46%)
	Tylko w obrębie tkanek miękkich (organy trzewne: wątroba i płuca)	8 (11%)	11 (15%)
	Zarówno kości jak i tkanki miękkie	30 (42%)	27 (38%)
Status mutacji genów związanych z procesem naprawy DNA metodą rekombinacji homologicznej (HRR), n (%)	Mutacje HRR	11 (15%)	10 (14%)
	HRR typu dzikiego	15 (21%)	20 (28%)
	Status mutacji HRR częściowo scharakteryzowany ⁸	45 (63%)	41 (58%)
Wyjściowy poziom PSA, mediana (IQR) [µg/l]		86 (23-194)	47 (21-99)
Rasa, n (%)	Biała	67 (94%)	67 (94%)
	Czarna lub Afroamerykańska	1 (1%)	1 (1%)
	Azjatycka	1 (1%)	0 (0%)
	Inna	2 (3%)	3 (4%)
Czas od diagnozy do pierwszej dawki leku, mediana [miesiące] (IQR)		62 (38-93)	48 (32-76)
Komentarz		Grupy były dość dobrze zbalansowane pod względem charakterystyki wyjściowej, za wyjątkiem wyjściowego poziomu PSA, który był wyższy w grupie badanej oraz czasu do diagnozy do pierwszej dawki leku, który był krótszy w grupie kontrolnej.	

ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny (stan sprawności) pacjenta z chorobą nowotworową, IQR – rozstęp międzykwartylowy; PSA – swoisty antygen sterczowy (gruczołu krokowego). *pacjenci bez mutacji HRR i bez ważnego wyniku testu.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 43. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania BRCAAWAY [30]-[32] na podstawie danych z referencji [30].

Cecha		Grupa badana I: abirateron + prednizon, N=17	Grupa badana II: olaparyb, N=17	Grupa badana III: olaparyb+abirateron + prednizon, N=19
Wiek, mediana (zakres) [lata]		67 (42-85)		
Rasa		54 pacjentów rasy białej, 6 pacjentów rasy czarnej		
Lokalizacja zmian chorobowych, n	Tylko kości	31		
	Tylko tkanki miękkie	18		
	Kości i tkanki miękkie jednocześnie	10		
Poziom PSA, mediana (zakres) [ng/ml]		14,61 (0,15-4036,8)		
Status mutacji, n	Tylko BRCA1	2		
	Tylko BRCA2	39		
	Tylko ATM	8		
	Więcej niż jedna mutacja	11		
Rodzaj mutacji, n	Germinalna	34		
	Somatyczna	26		

PSA – swoisty antygen sterczowy.

15.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z DODATKOWYCH BADAŃ

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski z dodatkowych badań klinicznych o niższej wiarygodności, uwzględniających zastosowanie olaparybu w skojarzeniu abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w rozpatrywanym wskazaniu. Podsumowanie analizy wyników i wniosków poniższych badań zostało omówione w rozdziale 7 niniejszego opracowania.

15.5.1. Badanie NCT01972217 [21]-[29]

Do badania NCT01972217 [21]-[29] kwalifikowano dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację (mCRPC), bez przeciwwskazań do leczenia abirateronem. Badanie składało się z dwóch faz: otwartej fazy *run-in* i fazy randomizowanej, podwójnie zaślepionej.

Faza *run-in*

Otwartą fazę *run-in* przeprowadzono w celu ustalenia odpowiedniej i bezpiecznej dawki olaparybu przed randomizowaną fazą leczenia; w fazie tej miał miejsce etap zwiększania dawki olaparybu - kohorta do sześciu pacjentów otrzymywała początkową dawkę olaparybu 200 mg dwa razy dziennie (plus abirateron 1000 mg raz dziennie), przez minimum 14 dni. Jeśli leczenie było to dobrze tolerowane (≤ 1 toksyczność ograniczająca dawkę u tych pacjentów), dawkę olaparybu zwiększono do 300 mg dwa razy na dobę. Jeśli wyższa dawka była również dobrze tolerowana (< 4 toksyczności ograniczające dawkę u 12 pacjentów), wówczas w kolejnej fazie badań miał zostać zastosowany olaparyb w dawce 300 mg dwa razy dziennie, przez minimum 14 dni. Toksyczność ograniczającą dawkę definiowano jako jakąkolwiek toksyczność, która nie jest uznanym działaniem niepożądanym abirateronu lub prednizonu/prednizolonu, nie jest związana z badaną chorobą lub procesami związanymi z chorobą i występuje podczas co najmniej 14 dni leczenia [21], [29].

Pacjentów włączano do fazy *run-in* między 1 kwietnia a 1 września 2014 roku szesnastu pacjentów otrzymało badane leczenie: trzech (19%) otrzymywało olaparyb w dawce 200 mg dwa razy na dobę (dwa razy dziennie) plus abirateron (kohorta 1), a 13 (81%) było leczonych olaparybem w dawce 300 mg dwa razy na dobę plus abirateron (kohorta 2 [grupy 1 (n=7) i 2 (n=6)]). Charakterystyka wyjściowa pacjentów była na ogół zrównoważona między kohortami. Mediana czasu od wstępnego rozpoznania raka gruczołu krokowego do podania pierwszej dawki była dłuższa w Kohorcie 1 (108 miesięcy [IQR: 100–115]) niż w Kohorcie 2 (grupa 1: 70 miesięcy [24–97], grupa 2: 46 miesięcy [IQR: 26–122]) [21], [29].

Żaden pacjent nie zgłosił toksyczności ograniczającej dawkę, w związku z czym zalecaną dawką olaparybu było 300 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z abirateronem w fazie randomizowanej. Najczęstszymi notowanymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności (n=6), biegunka (n=5) i ból pleców (n=5). Pięciu (31%) z 16 pacjentów zgłosiło zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , a czterech (25%) z 16 pacjentów zgłosiło poważne zdarzenia niepożądane, z których jednym było zapalenie płuc. Jeden (6%) z 16 pacjentów doświadczył niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego (arytmii) podczas badania bezpieczeństwa i został włączony do Kohorty 2 [21], [24].

Analizy farmakokinetyczne nie wykazały oczywistych interakcji lekowych między olaparybem a abirateronem [21], [29].

Faza randomizowana

W przypadku fazy randomizowanej, oprócz spełnienia kryteriów włączenia analogicznych jak w fazie run-in (dorośli pacjenci z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie mCRPC, bez przeciwwskazań do leczenia abirateronem), warunkiem włączenia pacjentów było wcześniejsze stosowanie docetakselu z powodu mCRPC [21].

W okresie od listopada 2014 roku do lipca 2015 roku, łącznie 142 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania przydzielonych zostało losowo (w stosunku 1:1) do dwóch grup:

- grupy badanej, w której stosowano olaparyb (w postaci tabletek, 300 mg dwa razy dziennie) w skojarzeniu z abirateronem (1000 mg, 1x dobę) i prednizonem lub prednizolonem (5 mg, 2x dobę), N=71;
- grupy kontrolnej, w której stosowano abirateron (1000 mg, 1x dobę) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (5 mg, 2x dobę) oraz placebo imitujące olaparyb, N=71 [21].

Leczenie kontynuowano do progresji choroby lub braku korzyści klinicznej (w ocenie badacza); pacjentom pozwolono przerwać podawanie olaparybu, placebo lub abirateronu indywidualnie według uznania badacza [21].

Mediana czasu leczenia w momencie przeprowadzenia analizy we wrześniu 2017 roku wynosiła 309 dni (IQR: 145–457) w przypadku grupy badanej i 253 dni (IQR: 113–421) w grupie kontrolnej. Mediana czasu trwania leczenia abirateronem wyniosła 338 dni (IQR: 169-588) w grupie badanej w porównaniu z 253 dniami (130-429) w grupie kontrolnej. Z kolei mediana okresu obserwacji (analiza we wrześniu 2017 roku) wynosiła 15,9 miesiąca (IQR: 8,1-25,5) w grupie badanej i 24,5 miesiąca (IQR: 8,1-27,6) w grupie kontrolnej [21].

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu był czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji choroby lub zgonu w ocenie badacza (rPFS).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Podsumowanie kluczowych aspektów metodologicznych fazy randomizowanej badania NCT01972217 [21]-[29] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Opis metodyki fazy randomizowanej badania o akronimie NCT01972217 [21]-[29].

Opis metodyki badania – fazy randomizowanej	
Metodyka badania	Badanie II fazy, wieloośrodkowe (41 ośrodków w 11 państwach Europy i Ameryki Północnej), randomizowane, podwójnie zamaskowane, w układzie grup równoległych, podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .
Populacja	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - mężczyźni w wieku ≥ 18 lat; - histologicznie lub cytologicznie potwierdzony przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację, zdefiniowany jako: wzrost poziomu PSA lub inne objawy progresji choroby pomimo stosowania deprywacji androgenowej i kastracyjny poziom testosteronu (≤ 50 ng/dl); - co najmniej jeden przerzut do kości (stwierdzony w skanie kości, tomografii komputerowej lub magnetycznym rezonansie jądrowym); - potwierdzenie mutacji genów HRR nie było wymagane; - pacjenci kwalifikujący się do leczenia abirateronem; - stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0-2 bez pogorszenia obserwowanego w ciągu 2 tygodni przed badaniem; - spodziewana długość życia wynosząca co najmniej 12 tygodni; - wcześniejsze stosowanie docetakselu w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, ale nie było wymagane uzyskanie odpowiedzi na takie leczenie; <p>Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 16.4.).</p>
Grupa badana	olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg 2x dobę + abirateron (1000 mg, 1x dobę) + prednizon lub prednizolon (5 mg, 2x dobę), N=71. Schemat leczenia zgodny z ChPL Lynparza® [50].
Grupa kontrolna	Placebo imitujące olaparyb + abirateron (1000 mg, 1x dobę) + prednizon lub prednizolon (5 mg, 2x dobę), N=71.
Okres leczenia i obserwacji	<p><u>Okres leczenia:</u> do progresji choroby lub braku korzyści klinicznej (w ocenie badacza); pacjentom pozwolono przerwać podawanie olaparybu, placebo lub abirateronu indywidualnie według uznania badacza. Przerwy w podawaniu olaparybu lub placebo trwające do 14 dni były dozwolone według uznania badacza w celu opanowania wszelkich działań toksycznych i były wymagane w przypadku zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. związanych z leczeniem. Leczenie rozpoczynano ponownie, gdy zdarzenia niepożądane ustąpiły do 1 lub niższego stopnia nasilenia lub niższego. U pacjentów rozważano zmniejszenie dawki olaparybu lub placebo do 250 mg dwa razy na dobę i do 200 mg dwa razy na dobę w przypadku nawrotu toksyczności. Przerwy lub zmniejszenie dawki abirateronu, prednizonu lub prednizolonu były niedozwolone. Pacjenci mogli wycofać się z badania dobrowolnie lub zostać wycofani z powodu poważnego nieprzestrzegania protokołu, a pacjentów, z którymi nie można było się skontaktować po trzech lub więcej nieudanych próbach, uznano za utraconych z okresu obserwacji.</p> <p><u>Mediana czasu leczenia (do września 2017 roku)</u> 309 dni (IQR: 145–457) w przypadku grupy badanej i 253 dni (IQR: 113–421) w grupie kontrolnej. Mediana czasu trwania leczenia abirateronem wyniosła 338 dni (IQR: 169-588) w grupie badanej w porównaniu z 253 dniami (130-429) w grupie kontrolnej.</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji (do września 2017 roku):</u> - 15,9 miesiąca (IQR: 8,1-25,5) w grupie badanej i 24,5 miesiąca (IQR: 8,1-27,6) w grupie kontrolnej.</p>
Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	<p>We wrześniu 2017 roku (finalna analiza danych):</p> <ul style="list-style-type: none"> - w grupie badanej 46/71 (64,8%) pacjentów przerwało udział w badaniu (w tym: 43 zmarło, 2 zostało utraconych z okresu obserwacji a 1 z innych przyczyn), a 64 (90,1%) przerwało leczenie olaparybem z powodu: zdarzeń niepożądanych (n=19), pogorszenia stanu zdrowia w ocenie badacza (n=21), własnej decyzji (n=4), innych przyczyn (n=11), klinicznej progresji choroby (n=6), nieznanych przyczyn (n=3). - w grupie kontrolnej: 47/71 (66,2%) pacjentów przerwało udział w badaniu (w tym: 45 zmarło, 1 został utracony z okresu obserwacji, 1 wycofał się z badania), a 63 (88,7%) przerwało leczenie placebo z powodu: zdarzeń niepożądanych (n=7), pogorszenia stanu zdrowia w ocenie badacza (n=34), innych przyczyn (n=13), klinicznej progresji choroby (n=9).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Opis metodyki badania – fazy randomizowanej	
	Terapię abirateronem przerwało 62/71 pacjentów w grupie badanej i 63/71 w grupie kontrolnej, najczęściej z powodu pogorszenia stanu zdrowia.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji choroby; rPFS	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> Czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS) definiowano jako czas od randomizacji do progresji radiologicznej, ocenionej przez badacza zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 (tkanki miękkie) lub PCWG-2 (kości) lub zgonu. Dodatkowo: analizy wrażliwości w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na różne czynniki demograficzne czy też związane z przebiegiem choroby, w tym status mutacji HRR, tj. genów związanych z procesem naprawy podwójnych pęknięć nici DNA metodą rekombinacji homologicznej.
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny.
Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (TFST)	Czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu definiowano jako od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej z powodu mCRPC lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej, w ocenie badacza.
Czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (TSST)	Czas do drugiej kolejnej terapii lub zgonu definiowano jako od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej z powodu mCRPC lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej, w ocenie badacza.
Czas do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2)	Czas do drugiej progresji lub zgonu był to czas od randomizacji do drugiej progresji w następnej linii leczenia przeciwnowotworowego na podstawie oceny przez badacza progresji, zgodnie z lokalną standardową praktyką kliniczną, w tym progresji radiograficznej, objawowej lub progresji poziomu PSA lub zgonu.
Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL)	Jakość życia oceniano przy zastosowaniu Kwestionariusza Oceny Funkcjonalnej w Terapii Raka Prostaty (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i> ; FACT-P). Wyniki FACT-P wahają się od 0 do 156, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą HRQoL u mężczyzn z rakiem prostaty; w badaniu pogorszenie jakości życia definiowano jako obniżenie o co najmniej 6 punktów wyjściowego wyniku FACT-P. Ponadto przeprowadzono eksploracyjną ocenę wskaźnika użyteczności stanu zdrowia EQ-5D-5L (ang. <i>EuroQol-5 five-dimension five level, utility index</i>). Ocenę za pomocą obu powyższych narzędzi przeprowadzano w 4, 8 i 12 tygodniu, następnie co 12 tygodni aż do zakończenia leczenia.
Pozostałe:	- radiograficzna obiektywna odpowiedź na leczenie, w oparciu o kryteria RECIST 1.1 (tkanki miękkie) lub PCWG-2 i czas trwania odpowiedzi na leczenie [dla pacjentów z mierzalną chorobą na początku badania]; - radiograficzna obiektywna odpowiedź na leczenie w obrębie tkanek miękkich w oparciu o kryteria RECIST 1.1; - odpowiedź na leczenie na podstawie zmiany stężenia PSA - definiowano jako odsetek pacjentów, u których stężenie PSA zmniejszyło się o $\geq 50\%$ od wartości wyjściowej do kolejnej oceny PSA co najmniej 4 tygodnie później; - zmiana liczby krążących komórek guza; - czas do pogorszenia nasilenia bólu w Krótkim Inwentarzu Bólu (BPI-SF); - - ocena nasilenia bólu w BPI-SF
Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> [CTCAE] wersja 4.0).
Metodyka oceny punktów końcowych	
W analizie skuteczności uwzględniano wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT).	
Bezpieczeństwo analizowano z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę olaparybu lub placebo.	
Punkty typu czas od zdarzenia analizowano za pomocą metody Kaplana-Meiera.	
Finalna analiza danych miała zostać przeprowadzona po wystąpieniu 100 zdarzeń rPFS. Jeśli wykazano istotność statystyczną dla rPFS, następnie porównywano PFS2 między leczonymi grupami.	

FACT-P - *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; PCWG-2 - *Prostate Cancer Working Group-2*; PSA – swoisty antygen sterczowy; RECIST 1.1 - *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* wersja 1.1.

Ponieważ wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z pełnotekstowych publikacji [21]-[22] (wraz z Suplementami), które uzupełniono danymi z abstraktów konferencyjnych [23]-[27] i rejestrów badań klinicznych [28]-[29].

Głównym powodem przerywania leczenia zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej było pogorszenie stanu zdrowia i zgon [21].

Szczegółowy opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu przedstawiono w Aneksie w rozdziale 15.12.

Skuteczność

Próbki guza gruczołu krokowego pobrano od 68 (48%) ze 142 pacjentów (37 w grupie badanej leczonej olaparybem i 31 w grupie kontrolnej, stosującej placebo), z których 38 (56%) miało ważny wynik testu na obecność mutacji HRR. Ogółem 11 (15%) z 71 pacjentów w grupie badanej oraz 10 (14%) z 71 pacjentów w grupie kontrolnej miało potwierdzone lub prawdopodobnie patogenne mutacje HRR, a 35 (25%) ze 142 pacjentów (15 w grupie olaparybu) i 20 w grupie placebo) zostało sklasyfikowanych jako HRR typu dzikiego na podstawie wyników testu mutacji HRR, które musiały obejmować ujemny wynik testu na obecność mutacji w obrębie guza. Pozostałych 86 (61%) pacjentów (45 [63%] z 71 pacjentów w grupie olaparybu i 41 [58%] z 71 pacjentów w grupie placebo) miało częściowo scharakteryzowany status HRR, z czego u 58 (67%) pacjentów (32 w grupie olaparybu i 26 w grupie placebo) było to HRR typu dzikiego w badaniu osocza i linii zarodkowej (ale nie można było tego zweryfikować w badaniu tkanek guza), 17 (20%) pacjentów (siedmiu w grupie olaparybu i dziesięciu w grupie placebo) miało HRR typu dzikiego tylko w badaniu osocza, pięciu (6%) pacjentów (dwóch w grupie olaparybu i trzech w grupie placebo) było miało HRR typu dzikiego tylko w badaniu linii zarodkowej, a sześciu (7%) pacjentów (czterech w grupie olaparybu i dwóch w grupie placebo) nie miało ważnego wyniku badania guza, osocza lub linii zarodkowej [21].

Czas przeżycia wolny od radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS)

W momencie przeprowadzenia finalnej analizy danych we wrześniu 2017 roku, 46 (65%) z 71 pacjentów z grupy badanej, leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i 54 (76%) z 71 pacjentów w grupie kontrolnej, przyjmującej placebo w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem miało radiograficzną progresję choroby lub zmarło. Spośród 46 pacjentów z grupy badanej, u których doszło do progresji choroby w badaniu radiograficznym lub zmarli, u 24 (52%) wystąpiła tylko progresja w obrębie tkanki miękkiej, u ośmiu (17%) tylko progresja do kości, u jednego (2%) zarówno do tkanki miękkiej, jak i kości, a 13 (28%) zmarło przed progresją. Spośród

54 pacjentów w grupie kontrolnej, u których wystąpiły zdarzenia radiologiczne lub zmarli, u 28 (52%) wystąpiła jedynie progresja do tkanek miękkich, u 14 (26%) tylko progresja choroby do kości, u dwóch (4%) progresja zarówno do tkanki miękkiej jak i kości, a dziesięciu (19%) chorych zmarło przed wystąpieniem progresji [21].

Tabela 45. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – czas do radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy.

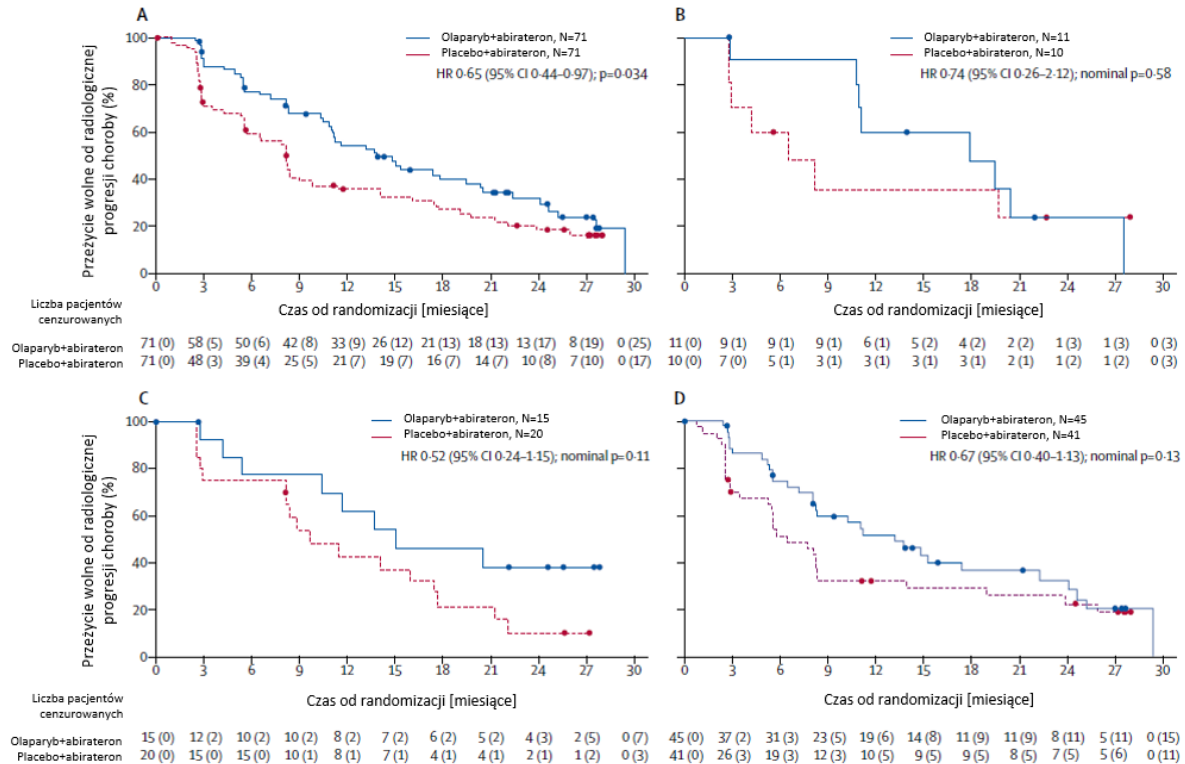
Punkt końcowy	Populacja [dane zbierane do września 2017 roku]	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo	HR* / RR ^ [95% CI]	Wartość p
Czas wolny do radiologicznej progresji choroby lub zgonu, mediana (miesiące) [95% CI]	Populacja ogólna (wszyscy pacjenci) [21], [23], [29]	13,8 [10,8; 20,4], N=71	8,2 [5,5; 9,5], N=71	HR=0,65 [0,44; 0,97]	0,034*
	Populacja ogólna (wszyscy pacjenci) [21] – analiza wrażliwości, skorygowana o błąd stronniczości (ang. <i>attrition bias</i>)	13,8 [10,8; 20,4]	8,1 [5,5; 11,4]	HR=0,67 [0,45; 1,01]	0,056* (nominalne)
	Subpopulacja z mutacjami HRR [21], [23]	17,8 [2,9; 27,6], N=11	6,5 [2,7; NR], N=10	HR=0,74 [0,26; 2,12]	0,58* (nominalne)
	Subpopulacja z HRR typu dzikiego [21], [23]	15,0 [5,4; NR], N=15	9,7 [2,9; 17,5], N=20	HR=0,52 [0,24; 1,15]	0,11* (nominalne)
	Pacjenci z częściowo scharakteryzowanym statusem HRR [21], [23]	13,1 [8,1; 22,4], N=45	6,4 [5,3; 8,2], N=41	HR=0,67 [0,40; 1,13]	0,13* (nominalne)
Odsetek pacjentów z radiologiczną progresją choroby lub zmarłych, n/N (%)	Populacja ogólna (wszyscy pacjenci) [21], [29]	46/71 (65%)	54/71 (76%)	RR=0,85 [0,68; 1,06]	<0,05^

*wartości podane w referencji. ^wartości obliczone przez Autorów Analizy. NR – nie osiągnięto.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujących wcześniej docetaksel wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższym czasem wolnym od radiologicznej progresji choroby lub zgonu, w czasie finalnej analizy danych. Nie odnotowano istotnych różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupą badaną a kontrolną, w zakresie ryzyka wystąpienia radiologicznej progresji choroby lub zgonu.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupami w poszczególnych subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status mutacji HRR (tj. potwierdzoną z obecnością mutacji HRR, HRR typu dzikiego czy niescharakteryzowanym statusem HRR), jednakże widoczny był wyraźny trend na korzyść grupy badanej, leczonej olaparybem, spójny z wynikami analizy w populacji

ogólnej. Brak istotnych różnic wyników najprawdopodobniej z niskiej liczebności pacjentów w poszczególnych subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status mutacji HRR.



Rysunek 13. Krzywe dla czasu do radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS): A) ogólna populacja pacjentów, B) subpopulacja z mutacjami HRR, C) subpopulacja z mutacjami HRR typu dzikiego, D) subpopulacja z częściowo scharakteryzowanym statusem HRR, z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: wrzesień 2017]; HRR – geny związane z naprawą DNA na drodze rekombinacji homologicznej [21].

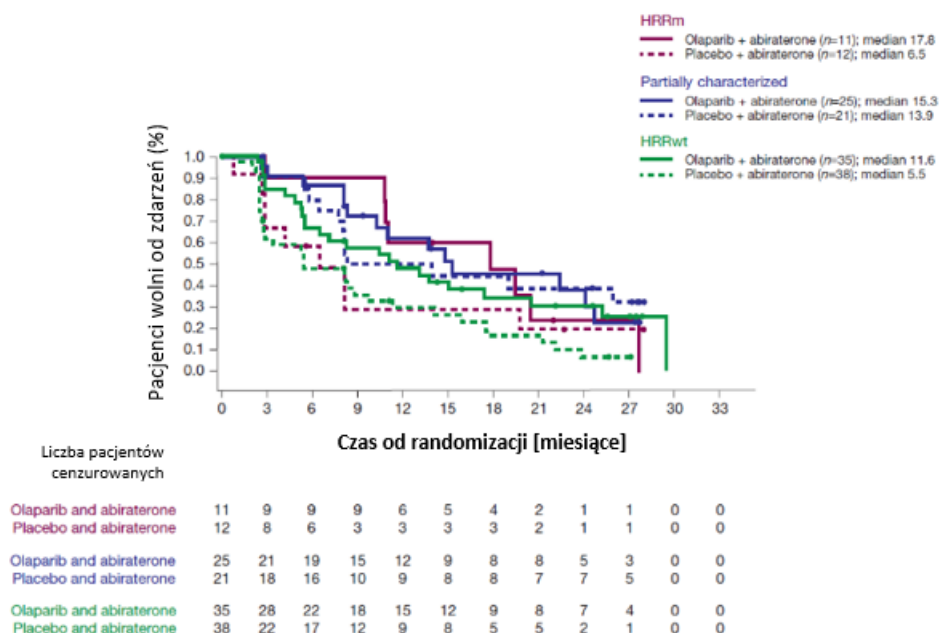
W publikacji [27] przeprowadzono dokładniejsze analizy statusu mutacji HRR, w tym poprzez analizę krążącego DNA guza.

Tabela 46. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – czas do radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS) – analiza w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na status HRR, z uwzględnieniem dokładniejszych danych na temat mutacji HRR.

Punkt końcowy	Populacja [dane zbierane do września 2017 roku]	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo	HR* [95% CI]	Wartość p
Czas wolny do radiologicznej progresji choroby lub zgonu, mediana (miesiące)	Subpopulacja z mutacjami HRR [27]	17,8, N=11	6,5, N=12	0,62	>0,05 [^]
	Subpopulacja z HRR typu dzikiego [27]	11,6, N=35	5,5, N=38	0,54	<0,05 [^]
	Pacjenci z częściowo scharakteryzowanym statusem HRR [27]	15,3, N=25	13,9, N=21	0,95	>0,05 [^]

*wartości podane w referencji. [^]wartości obliczone przez Autorów Analizy. HRR – geny związane z naprawą DNA na drodze rekombinacji homologicznej; NR – nie osiągnięto.

W ponownej analizie przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby lub zgonu, uwzględniającej pełne, zaktualizowane dane dotyczące statusu HRR, podobny efekt w subpopulacjach z mutacjami HRR i HRR typu dzikiego względem pierwotnej analizy, wykazując stałą korzyść z terapii olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, niezależnie od statusu biomarkerów [27].



Rysunek 14. Krzywe dla czasu do radiologicznej progresji choroby lub zgonu (rPFS): w zależności od statusu HRR (zgodnie z uzupełnionymi danymi dotyczącymi statusu HRR) w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: wrzesień 2017]; HRR – geny związane

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



z naprawą DNA na drodze rekombinacji homologicznej; HRRm – pacjenci z mutacją genów HRR, HRRwt – pacjenci z HRR typu dzikiego, *partially characterised* – pacjenci z niescharakteryzowanym statusem HRR [21].

Czas do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2)

W momencie odcięcia zbierania danych we wrześniu 2017 roku, 37 (52%) z 71 pacjentów w grupie badanej i 45 (63%) z 71 pacjentów w grupie kontrolnej miało drugą progresję choroby lub zmarło [21].

Tabela 47. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – czas do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2).

Punkt końcowy	Populacja [dane zbierane do września 2017 roku]	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo, N=71	HR* / RR ^ [95% CI]	Wartość p
Czas wolny do drugiej progresji choroby lub zgonu, mediana (miesiące) [95% CI]	Populacja ogólna (wszyscy pacjenci) [21], [29]	23,3 [17,4; NR]	18,5 [16,1; 23,8]	HR=0,79 [0,51; 1,21]	0,28*
Odsetek pacjentów z drugą progresją choroby lub zmarłych, n (%)	Populacja ogólna (wszyscy pacjenci) [21]	37 (52%)	45 (63%)	RR=0,82 [0,61; 1,09]	>0,05^

*wartości podane w referencji. ^wartości obliczone przez Autorów Analizy. NR – nie osiągnięto.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujących wcześniej docetakselu wiązało się brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie czasu do drugiej od progresji choroby lub zgonu, w tym ryzyka wystąpienia drugiej progresji choroby lub zgonu, w czasie analizy danych we wrześniu 2017 roku. Widoczny był jednakże wyraźny trend na korzyść grupy leczonej olaparybem.

Przeżycie całkowite (OS)

W momencie odcięcia zbierania danych we wrześniu 2017 roku, 43 (61%) z 71 pacjentów w grupie badanej i 45 (63%) z 71 osób w grupie kontrolnej zmarło [21].

Tabela 48. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselam – przeżycie całkowite (OS).

Punkt końcowy	Populacja [dane zbierane do września 2017 roku]	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo, N=71	HR* /RR ^ [95% CI]	Wartość p
Czas do zgonu, mediana (miesiące) [95% CI]	Populacja ogólna (wszyscy pacjenci) [21], [23], [29]	22,7 [17,4; 29,4]	20,9 [17,6; 26,3]	HR=0,91 [0,60; 1,38]	>0,66*
Odsetek pacjentów zmarłych, n (%)	Populacja ogólna (wszyscy pacjenci) [21]	43 (61%)	45 (63%)	RR=0,96 [0,73; 1,24]	>0,05^

*wartości podane w referencji. ^wartości obliczone przez Autorów Analizy. NR – nie osiągnięto.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronupodawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujących wcześniej docetakselam wiązało się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie czasu wolnego od zgonu, w tym ryzyka wystąpienia zgonu, w czasie analizy danych we wrześniu 2017 roku. Widoczny był jednakże trend na korzyść grupy leczonej olaparybem.

Tabela 49. Kolejne terapia przeciwnowotworowe stosowane po progresji choroby w grupie pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego leczonych olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [21].

Kolejne terapie przeciwnowotworowa, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo, N=71
Kolejna terapia przeciwnowotworowa po progresji w czasie stosowania leków w fazie randomizowanej	20 (28%)	29 (41%)
Jakakolwiek kolejna terapia przeciwnowotworowa po progresji czasie stosowania leków w fazie randomizowanej	35 (49%)	43 (61%)
Chemioterapia cytotoksyczna	21 (30%)	35 (49%)
Kabazytaksel	11 (5%)	17 (24%)
Docetaksel	4 (6%)	11 (15%)
Terapia hormonalna	13 (18%)	12 (17%)
Enzalutamid	8 (11%)	8 (11%)
Immunoterapia	0 (0%)	2 (3%)
Rad-233	2 (3%)	3 (4%)
Inna terapia systemowa	3 (4%)	0 (0%)

Ogółem dla 115 pacjentów (81% ze 142) dostępny był czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (TFST); w tym dla 57 (80%) z 71 pacjentów w grupie badanej i 58 (82%) z 71 pacjentów w grupie kontrolnej. Z kolei w przypadku czasu do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej dane były dostępne dla 47 (66%) z 71 chorych w grupie badanej i 52 (73%) z 71 pacjentów z grupie kontrolnej [21].

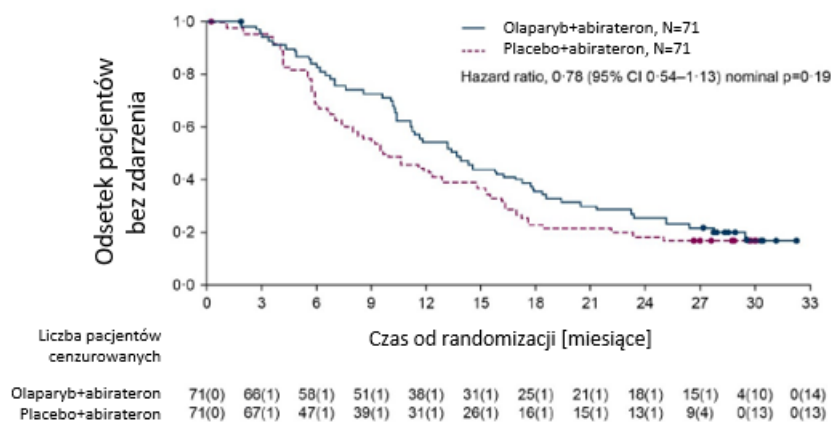
Tabela 50. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselam – czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (TFST) i czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu (TSST).

Punkt końcowy	Populacja [dane zbierane do września 2017 roku]	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo, N=71	HR* [95% CI]	Wartość p*
TFST, mediana (miesiące) [95% CI]	Populacja ogólna (wszyscy pacjenci) [21], [29]	13,5 [11,1; 17,2]	9,7 [7,3; 12,9]	0,78 [0,54; 1,13]	0,19 (nominalne)
TSST, mediana (miesiące) [95% CI]	Populacja ogólna (wszyscy pacjenci) [21], [29]	19,6 [16,5; 25,1]	18,0 [16,9; 20,6]	0,81 [0,55; 1,20]	0,29 (nominalne)

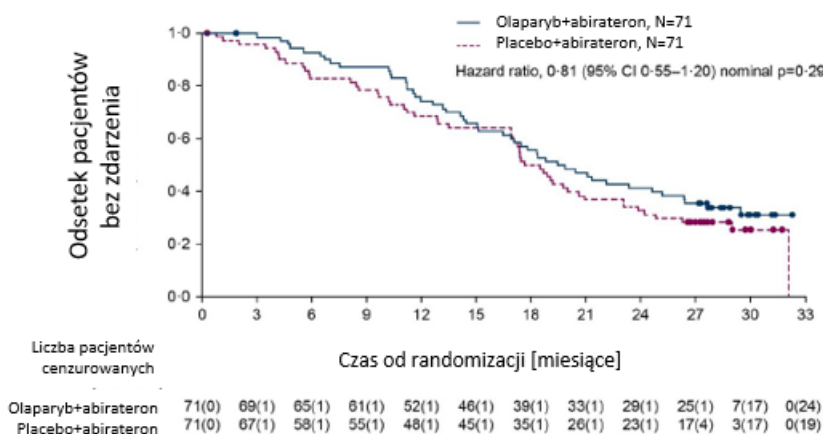
*wartości podane w referencji.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujących wcześniej docetakselu wiązało się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie czasu do pierwszej i drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu, w czasie analizy danych we wrześniu 2017 roku. Widoczny był jednakże trend na korzyść grupy leczonej olaparybem.

(a) TFST



(b) TSST



Rysunek 16. Krzywe czasu dla czasu do: A) pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST), B) drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TSST), u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: wrzesień 2017] [21].

Punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie

Analizę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono w subpopulacji pacjentów z mierzalną chorobą w momencie rozpoczęcia badania, tj. N=33 w grupie leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i N=38 w grupie stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [21].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 51. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie (dane zbierane do września 2017 roku) [21], [29].

Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=33	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo, N=38	HR*/OR* / RB^/RR^ [95% CI]	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]^
Punkty końcowe dychotomiczne					
Pacjenci z ogólną obiektywną odpowiedzią na leczenie, n (%)	9 (27%)	12 (32%)	OR=0,81 [0,28; 2,26] RB=0,86 [0,42; 1,75]	0,628 (nominalne) >0,05^	-
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Pacjenci z najlepszą uzyskaną odpowiedzią na leczenie w postaci stabilizacji choroby, n (%)	16 (48%)	8 (21%)	RB=2,30 [1,17; 4,71]	<0,05^	NNT=4 [3; 20]
Pacjenci z progresją choroby, n (%)	7 (21%)	18 (47%)	RR=0,45 [0,21; 0,89]	<0,05^	NNT=4 [3; 27]
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie określoną na podstawie redukcji poziomu PSA, n/N (%)	34/71 (48%)	30/71 (42%)	RB=1,13 [0,79; 1,64]	<0,05^	-
Pacjenci z całkowitą odpowiedzią na leczenie w obrębie tkanek miękkich, n (%)	1 (3%)	2 (5%)	RB=0,58 [0,08; 4,22]	>0,05^	-
Pacjenci z częściową odpowiedzią na leczenie w obrębie tkanek miękkich, n (%)	8 (24%)	10 (26%)	RB=0,92 [0,42; 2,01]	>0,05^	-
Pacjenci z najlepszą uzyskaną odpowiedzią na leczenie w obrębie tkanek miękkich w postaci stabilizacji choroby, n (%)	16 (48%)	12 (32%)	RB=1,54 [0,86; 2,78]	>0,05^	-
Pacjenci z progresją choroby w obrębie tkanek miękkich, n (%)	7 (21%)	14 (37%)	RR=0,58 [0,26; 1,21]	>0,05^	-
Punkty końcowe ciągłe					
Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mediana (miesiące) [IQR]	17,8 [8,3-NC]	12,1 [6,6; NC]	bd	-	-

*wartości podane w referencji. ^wartości obliczone przez Autorów Analizy. NC – niemożliwe do oszacowania, bd – brak danych; PSA – swoisty antygen sterczowy.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujących wcześniej docetakselu wiązało się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:
 - szansy na uzyskania ogólnej obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz odpowiedzi na leczenie określonej na podstawie poziomu PSA;
 - prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej jak również częściowej odpowiedzi na leczenie w obrębie tkanek miękkich;
 - prawdopodobieństwa uzyskania stabilizacji choroby (będącej najlepszą uzyskaną odpowiedzią na leczenie w obrębie tkanek miękkich);
 - ryzyka wystąpienia progresji choroby w obrębie tkanek miękkich;
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$):
 - wyższym prawdopodobieństwem uzyskania stabilizacji choroby (będącej najlepszą uzyskaną odpowiedzią na leczenie) (NNT=4);
 - niższym ryzykiem progresji choroby (NNT=4);

w czasie analizy danych we wrześniu 2017 roku.

Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej żaden pacjent nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie [21].

Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano wieloaspektowo, za pomocą licznych narzędzi, w tym kwestionariusza FACT-P, EQ-5D-5L oraz BPI-SF.

Wskaźniki wypełnianie poszczególnych skal/kwestionariuszy przez pacjentów były relatywnie wysokie podczas badania [22].

Jako istotną zmianę w jakości w całkowitym wyniku kwestionariusza FACT-P definiowano jako zmianę wynoszącą co najmniej 6 punktów, względem wartości wyjściowych, a w FACT-P TOI – co najmniej 5 punktów [22].

Tabela 52. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – jakość życia związana ze zdrowiem w kwestionariuszu FACT-P (dane zbierane do września 2017 roku) [21], [22], [23], [25].

Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo, N=71	HR*/Różnica między grupami*/RR ^/RB^ [95% CI]	Wartość p
Pacjenci z pogorszeniem jakości życia o ≥ 6 punktów w kwestionariuszu FACT-P, względem wartości wyjściowej, n (%)	60 (85%)	50 (80%)	RR=1,20 [1,00; 1,46]	=0,05^
Pacjenci z pogorszeniem jakości życia o ≤ 5 punktów w FACT-P TOI, względem wartości wyjściowej, n (%)	61 (86%)	59 (83%)	RR=1,01 [0,89; 1,20]	>0,05^
Pacjenci z poprawą jakości życia o ≥ 5 punktów w FACT-P TOI, względem wartości wyjściowej, n (%)	36 (51%)	31 (44%)	RB=1,16 [0,82; 1,66]	>0,05^
Pacjenci z poprawą jakości życia o ≥ 6 punktów w całkowitym wyniku FACT-P, względem wartości wyjściowej, n (%)	35 (49%)	30 (42%)	RB=1,17 [0,82; 1,68]	>0,05^
Czas do pogorszenia jakości życia w kwestionariuszu FACT-P, mediana (miesiące) [95% CI]	5,7 [2,8; 11,2]	6,0 [1,9; 11,2]	HR=0,97 [0,68; 1,40]	0,89* (nominalne)
Czas do pogorszenia jakości życia w kwestionariuszu FACT-P TOI, mediana (miesiące)	7,9	5,6	HR=0,86 [0,60; 1,24]	0,21*
Czas do poprawy jakości życia w kwestionariuszu FACT-P TOI, mediana (miesiące) [95% CI]	11,1 [2,9; 22,1]	8,2 [2,8; NC]	HR=0,99 [0,61; 1,61]	0,49*
Czas do poprawy jakości życia w całkowitym wyniku FACT-P, mediana (miesiące) [95% CI]	8,4 [2,9; NC]	11,3 [2,8; NC]	HR=1,01 [0,62; 1,65]	0,52*
Skorygowana zmiana względem wartości wyjściowych w FACT-P TOI podczas wszystkich wizyt, średnia [95% CI]	0,10 [-2,50; 2,71]	-1,20 [-4,15; 1,74]	Różnica między grupami: 1,30 [-2,70; 5,30]	0,52*
Skorygowana zmiana względem wartości wyjściowych w całkowitym wyniku FACT-P podczas wszystkich wizyt, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [95% CI] – analiza <i>post-hoc</i>	-0,60 [-4,17; 2,95]	-2,09 [-6,13; 1,97]	Różnica między grupami: 1,48 [-3,96; 6,92]	0,59*
Odsetek pacjentów u których najlepszą odnotowaną odpowiedzią	22 (31%)	18 (25%)	RB=1,22 [0,73; 2,07]	>0,05^

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo, N=71	HR*/Różnica między grupami*/RR ^/RB^ [95% CI]	Wartość p
w kwestionariuszu FACT-P była „poprawa”, n (%)				
Odsetek pacjentów u których odnotowano pogorszenia całkowitego wyniku w kwestionariuszu FACT-P, n (%)	15 (21%)	22 (31%)	RR=0,68 [0,39; 1,19]	>0,05^

*wartości podane w referencji. ^wartości obliczone przez Autorów Analizy. FACT-P - ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – prostate*; NC – niemożliwe do oszacowania, TOI - ang. *Trial Outcome Index*; Sumaryczny wskaźnik dobrostanu fizycznego i funkcjonalnego oraz kluczowych objawów raka prostaty, uzyskany na podstawie kwestionariusza FACT-P.

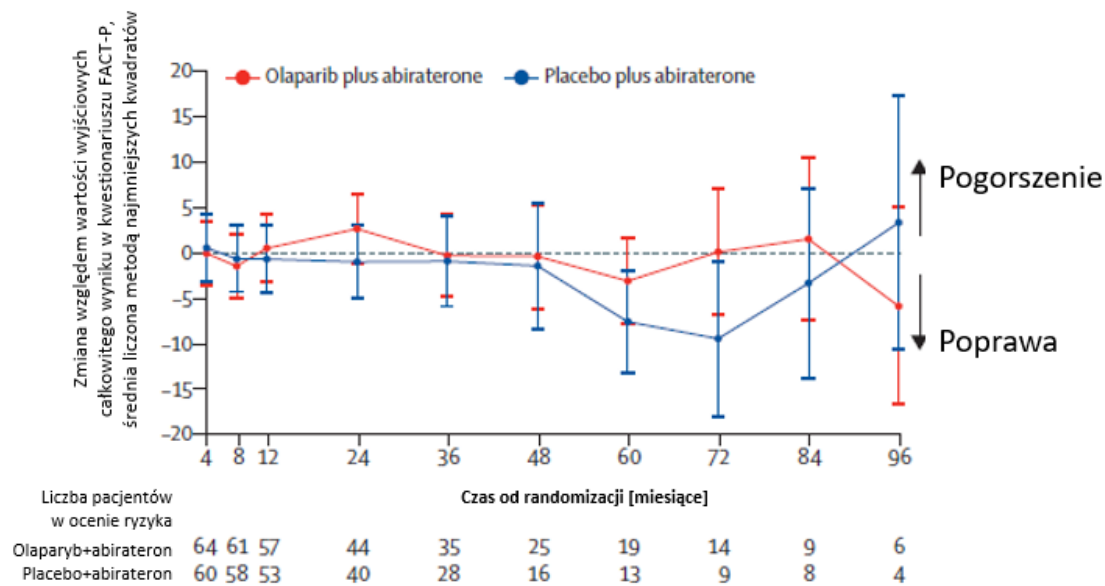
Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujących wcześniej docetakselu wiązało się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:

- ryzyka pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem o ≥ 6 punktów (wynik na granicy istotności statystycznej na korzyść placebo) w kwestionariuszu FACT-P, w tym w całkowitym wyniku;
- średniej wartości całkowitego indeksu wyników (TOI, ang. *total outcome index*) jak również całkowitego wyniku (ang. *total score*) w kwestionariuszu FACT-P;
- ryzyka pogorszenia jakości życia o co najmniej 5 punktów w FACT-P TOI;
- prawdopodobieństwa poprawy jakości życia o ≥ 5 punktów w FACT-P TOI;
- czasu do pogorszenia jakości życia w kwestionariuszu FACT-P oraz w FACT-P TOI;
- czasu do poprawy jakości życia w kwestionariuszu FACT-P (całkowitego wyniku) oraz w FACT-P TOI;
- prawdopodobieństwa uzyskania najlepszej odpowiedzi „poprawy” w kwestionariuszu FACT-P;
- ryzyka uzyskania odpowiedzi „pogorszenie” w kwestionariuszu FACT-P;

w czasie analizy danych we wrześniu 2017 roku.

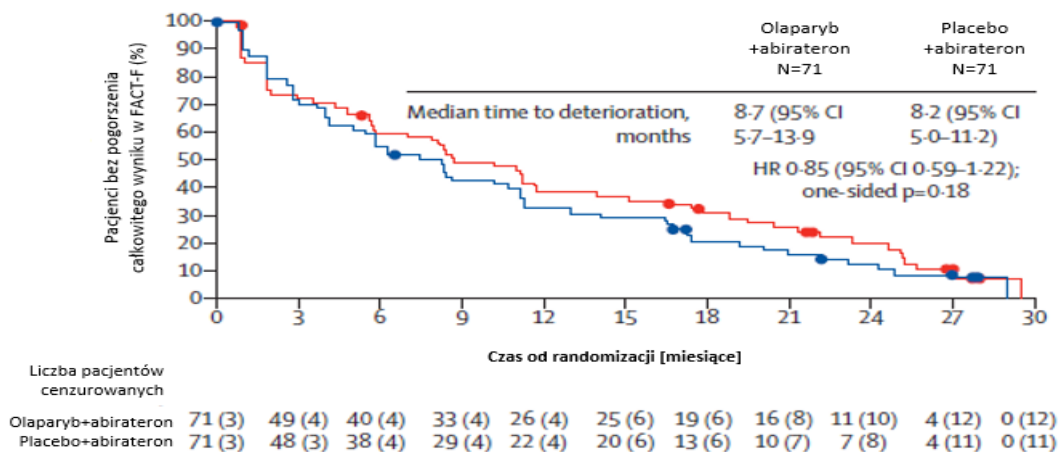
Ogólnie podobne wyniki dla obu grup zaobserwowano dla wskaźnika wyników leczenia TOI, dobrostanu funkcjonalnego i dobrostanu fizycznego FACT oraz podskal związanych z objawami (wskaźnika zaawansowanych objawów ze strony gruczołu krokowego FAPSI-6, FAPSI-8 i podskali służącej do oceny objawów raka gruczołu krokowego - PCS [22]).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Rysunek 17. Zmiana względem wartości wyjściowych w całkowitym wyniku w kwestionariuszu FACT-P (średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów), dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: wrzesień 2017] [22]. Słupki oznaczają 95% CI.

Analiza średnich zmian względem wartości wyjściowych, liczona metodą najmniejszych kwadratów dla każdej wizyty w trakcie badania wskazuje, że średnia zmiana całkowitego wyniku FACT-P i TOI FACT-P była dość stabilna w trakcie badania.



Rysunek 18. Czas do pogorszenia całkowitego wyniku (ang. total score) w kwestionariuszu FACT-P, dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: wrzesień 2017] [22].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Istotne klinicznie pogorszenie nasilenia bólu w skali BPI-SF zdefiniowano jako pogorszenie o co najmniej 2 punkty względem wartości wyjściowych, w istotną klinicznie poprawę – jako poprawę pogorszenie o co najmniej 2 punkty względem wartości wyjściowych [22].

Tabela 53. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – punkty końcowe związane z nasileniem bólu (dane zbierane do września 2017 roku) [22], [25].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



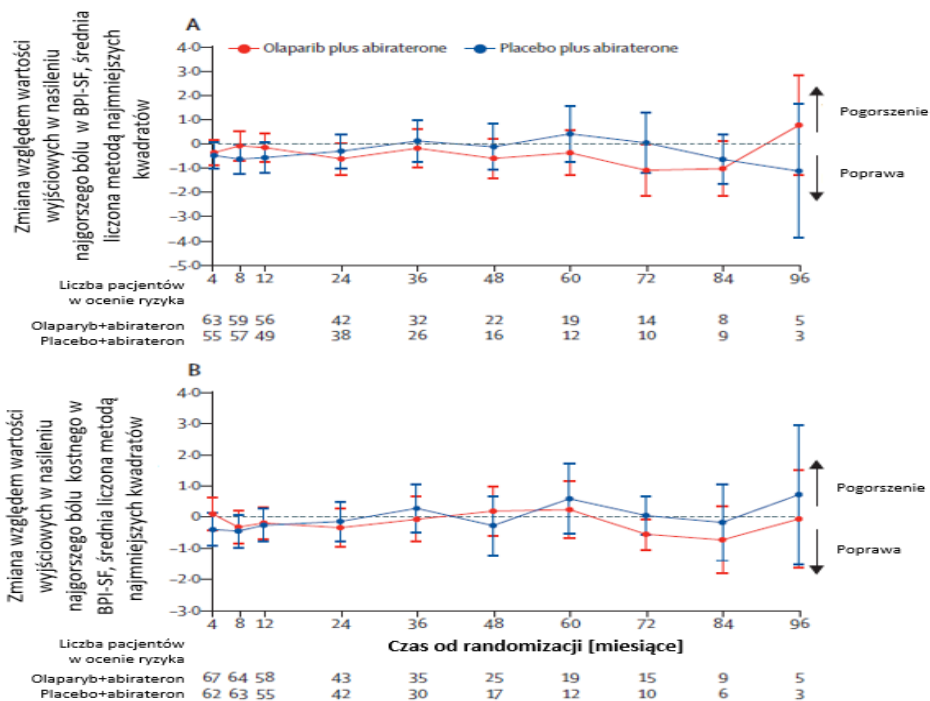
Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo, N=71	HR*/różnica między grupami*/RB [^] [95% CI]	Wartość p [^]
Zmiana względem wartości wyjściowych w nasileniu najgorszego bólu w BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	bd	bd	Różnica między grupami: Tydzień 24: -0,32 [-1,30; 0,67] Tydzień 48: -0,48 [-1,77; 0,81] Tydzień 72: -1,13 [-2,79; 1,13] Tydzień 96: 1,89 [-1,80; 5,58]	>0,05 dla wszystkich punktów czasowych ^
Zmiana względem wartości wyjściowych w nasileniu ciężkości bólu w BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	bd	bd	Różnica między grupami: Tydzień 24: -0,54 [-1,35; 0,27] Tydzień 48: 0,07 [-0,87; 1,02] Tydzień 72: -0,60 [-1,88; 0,68] Tydzień 96: 1,17 [-1,50; 3,85]	>0,05 dla wszystkich punktów czasowych ^
Zmiana względem wartości wyjściowych w ocenie wpływu bólu na codzienne życie BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	bd	bd	Różnica między grupami: Tydzień 24: -0,36 [-1,25; 0,53] Tydzień 48: 0,19 [-1,02; 1,41] Tydzień 72: -1,53 [-3,31; 0,25] Tydzień 96: 0,34 [-1,78; 2,46]	>0,05 dla wszystkich punktów czasowych ^
Zmiana względem wartości wyjściowych w nasileniu najgorszego bólu kostnego w BPI-SF, średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów	bd	bd	Różnica między grupami: Tydzień 24: -0,21 [-1,12; 0,71] Tydzień 48: 0,46 [-0,82; 1,74] Tydzień 72: -0,60 [-1,42; 0,21] Tydzień 96: -0,77 [-3,63; 2,08]	>0,05 dla wszystkich punktów czasowych ^
Czas do pogorszenia najgorszego bólu w BPI-SF, mediana (miesiące) [95% CI]	8,1 [4,3; 13,9]	7,6 [3,7; 14,0]	HR=0,90 [0,62; 1,32]	=0,30*
Czas do pogorszenia najgorszego bólu kostnego w BPI-SF, mediana (miesiące) [95% CI]	8,7 [5,7; 13,9]	8,2 [5,0; 11,2]	HR=0,85 [0,59; 1,22]	=0,18*
Pacjenci z klinicznie istotną poprawą w nasileniu najgorszego bólu, n (%)	30 (42%)	23 (32%)	RB=1,30 [0,85; 2,02]	>0,05 [^]
Czas do poprawy najgorszego nasilenia bólu w BPI-SF, mediana (miesiące) [95% CI]	5,5 [2,8; 13,9]	3,0 [1,8; NC]	HR=0,92 [0,53; 1,60]	=0,398
Czas do poprawy najgorszego nasilenia bólu kostnego w BPI-SF, mediana (miesiące) [95% CI]	2,9 [1,9; 10,0]	2,8 [1,0; 5,6]	HR=0,91 [0,51; 1,62]	=0,37*
Pacjenci z klinicznie istotną poprawą w nasileniu najgorszego bólu kostnego, n (%)	29 (41%)	20 (28%)	RB=1,45 [0,92; 2,32]	>0,05 [^]

*wartości podane w referencji. [^]wartość obliczona przez Autorów Analizy. BPI-SF – Krótki Inwentarz Bólu (Krótka forma); NC – niemożliwe do oszacowania.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujących wcześniej docetakselu wiązało się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w:

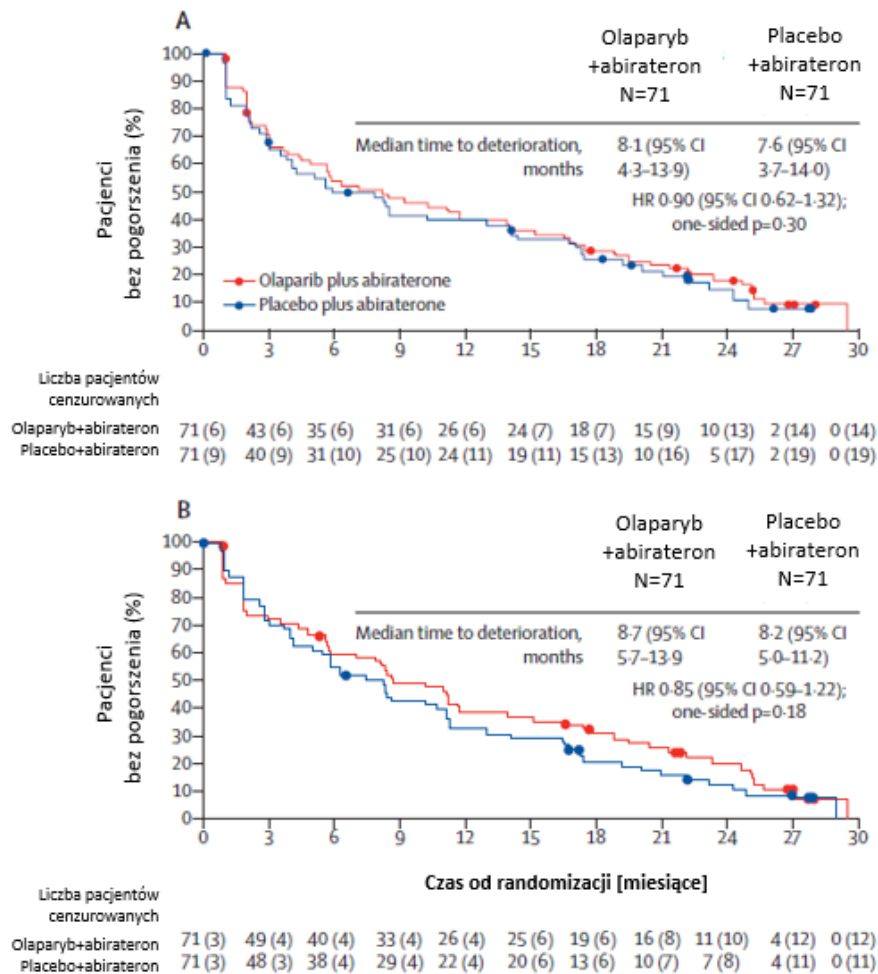
- nasileniu najgorszego bólu jak również najgorszego bólu kostnego w ocenianego w Krótkim Inwentarzu Bólu (BPI-SF);
- nasileniu ciężkości bólu jak również jego wpływu na codzienne życie w BPI-SF;
- czasie do pogorszenia najgorszego bólu jak również najgorszego bólu kostnego w BPI-SF;
- czasie do poprawy nasilenia najgorszego bólu jak również najgorszego bólu kostnego w BPI-SF;
- prawdopodobieństwie uzyskania istotnej klinicznie poprawy nasilenia najgorszego bólu jak również najgorszego bólu kostnego w BPI-SF;

w czasie analizy danych we wrześniu 2017 roku.



Rysunek 19. Zmiana względem wartości wyjściowych w nasileniu najgorszego bólu (A) i najgorszego bólu kostnego (B) ocenianego w Krótkim Inwentarzu Bólu [BPI-SF] (średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów), dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: wrzesień 2017] [22]. Słupki oznaczają 95% CI.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Rysunek 20. Czas do pogorszenia nasilenia najgorszego bólu (A) i najgorszego bólu kostnego (B) ocenianego w Krótkim Inwentarzu Bólu (BPI-SF), dla grupy badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem i grupy kontrolnej stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) [analiza danych: wrzesień 2017] [22].

Poprawa w zakresie bólu i dyskomfortu w kwestionariuszu EQ-5D-5L była podobna między grupami od wartości wyjściowej do 48 tygodnia terapii, po czym większy odsetek pacjentów w grupie badanej, leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem zgłosił poprawę w porównaniu z grupą badaną stosującą placebo z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem [22].

Pozostałe punkty końcowe

Wyjściowo u 30/71 (42%) pacjentów z grupy badanej i 28/71 (39%) chorych z grupy kontrolnej liczba krążących komórek nowotworowych wynosiła 5 lub więcej na 7,5 ml [21].

Tabela 54. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem – punkty końcowe związane z krążącymi komórkami guza (dane zbierane do września 2017 roku) [21].

Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=30	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo, N=28	RB [^] [95% CI]	Wartość p [^]	NNT/NNH [95% CI] [^]
Pacjenci z obniżeniem liczby krążących komórek guza do <5 na 7,5 ml, n (%)	15 (50%)	13 (46%)	RB=1,07 [0,63; 1,86]	<0,05	-
Procentowa zamiana w liczbie krążących komórek guza względem wartości wyjściowych, mediana [zakres]	-1,0 [-478 - 613]	-1,0 [-1279-414]	-	-	-

[^]wartości obliczone przez Autorów Analizy.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujących wcześniej docetakselu wiązało się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa obniżenia liczby krążących komórek guza do wartości <5 komórek na 7,5 ml, w czasie analizy danych we wrześniu 2017 roku.

Największa odnotowana w czasie badania redukcja poziomu PSA względem wartości wyjściowych wynosiła -54,16% [95% CI: -100,0; 533,2] w grupie badanej i -49,85% [95% CI: -100,0; 230,1] w grupie kontrolnej [29].

W referencjach [26] i [27] opisano przeprowadzone sekwencjonowanie próbek guza za pomocą Foundation Medicine. Analizę linii zarodkowej przeprowadzono za pomocą Color Genomics. Do podstawowej analizy krążącego DNA guza (ctDNA) zastosowano wewnętrzny test sekwencjonowania (RUO). Podzbiór próbek osocza analizowano za pomocą GuardantOMNITM i niestandardowego testu (Resolution Bioscience). Biblioteki ctDNA poddano również płytkiemu sekwencjonowaniu całego genomu (około 4–5x). Spośród 142 pacjentów, uzyskano dane na temat mutacji HRR dla 136 chorych (z dowolnego źródła), z których 96 zostało początkowo zsekwencjonowanych na miejscu przy użyciu testu AZ100 w celu dostarczenia danych o statusie mutacji HRR przed blokadą bazy danych (DBL) [26], [27].

Wyniki: Poprzednie analizy guza/linii zarodkowej zidentyfikowały 8 pacjentów z mutacjami HRR: 1 chorego z mutacją somatyczną i 7 chorych z mutacją germinálną (zarodkową) (wskaźnik powodzenia analiz w obrębie nowotworu 38/68 [56%]; odsetek powodzenia dla testowania linii zarodkowej 102/102). Analizy ctDNA dały wskaźnik sukcesu (tzn. udało się przeprowadzić dany typ analizy) na

poziomie 93% (127/136 pacjentów z analizowanym osoczem), z wariantami guza wykrywalnymi z dużą pewnością u 79% (100/127) pacjentów. Sekwencjonowanie osocza zidentyfikowało dodatkowe mutacje HRR, w tym delecje homozygotyczne, w przybliżeniu potrąając liczbę pacjentów, o której wiadomo, że mają mutację HRR. Badanie osocza u pacjentów z danymi dotyczącymi guza ujawniło wysoką zgodność między badaniem próbki guza a ctDNA. **Wnioski:** Kompleksowe, czułe sekwencjonowanie ctDNA pod kątem detekcji mutacji HRR jest możliwe do przeprowadzenia z powodzeniem u pacjentów z mCRPC [26], [27].

Bezpieczeństwo

Tabela 55. Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem z powodu mCRPC – ogólny profil bezpieczeństwa [21], [23], [29].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo, N=71	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNH [95% CI]^
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	66 (93%)	57 (80%)	1,16 [1,02; 1,35]	<0,05	NNH=7 [4; 64]
Zdarzenia niepożądane 1-2 stopnia nasilenia	28 (39%)	37 (52%)	0,76 [0,52; 1,08]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia	38 (54%)	20 (28%)	1,90 [1,25; 2,95]	<0,05	NNH=3 [2; 10]
Zdarzenia niepożądane 3 stopnia nasilenia	29 (41%)	19 (27%)	1,53 [0,96; 2,47]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane 4 stopnia nasilenia	5 (7%)	0 (0%)	Peto OR=7,83 [1,32; 46,38]	<0,05	NNH=14 [6; 59]
Zdarzenia niepożądane 5 stopnia nasilenia (tj. zakończone zgonem)	4 (6%)	1 (1%)	4,00 [0,62; 26,30]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	24 (34%)	13 (18%)	1,85 [1,04; 3,33]	<0,05	NNH=6 [3; 98]
Nieciężkie zdarzenia niepożądane	63 (88,7%)	52 (73,2%)	RR=1,21 [1,03; 1,45]	<0,05	NNH=6 [3; 37]
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	7 (10%)	1 (1%)	7,00 [1,17; 43,11]	<0,05	NNH=11 [5; 93]
Ciężkie sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane	7 (10%)	1 (1%)	7,00 [1,17; 43,11]	<0,05	NNH=11 [5; 93]
Wstrzymanie dawkowania olaparybu lub placebo z powodu zdarzeń niepożądanych	24 (34%)	9 (13%)	2,68 [1,37; 5,32]	<0,05	NNH=4 [2; 13]
Redukcja dawki olaparybu lub placebo z powodu zdarzeń niepożądanych	13 (18%)	0 (0%)	Peto OR=8,90 [2,86; 27,73]	<0,05	NNH=5 [3; 9]
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	21 (30%)	7 (10%)	3,00 [1,41; 6,56]	<0,05	NNH=5 [3; 14]

^wartości obliczone przez Autorów analizy.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujących wcześniej docetaksel, wiązało się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych o 1-2 stopniu nasilenia, zdarzeń niepożądanych 3 stopnia nasilenia, zdarzeń niepożądanych 5 stopnia nasilenia (tj. zakończonych zgonem);
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym ryzykiem wystąpienia:
 - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (NNH=7);
 - zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia (NNH=3);
 - zdarzeń niepożądanych 4 stopnia nasilenia (NNH=14);
 - nieciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=6);
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=6), w tym związanych z zastosowanym leczeniem (NNH=11) czy ciężkich sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (NNH=11);
 - wstrzymania dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych (NNH=4), redukcji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych (NNH=5) czy przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (NNH=5);

w czasie analizy danych we wrześniu 2017 roku.

Do ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, odnotowanych w grupie leczonej olaparybem należały: niedokrwistość [n=3], gorączka neutropeniczna [n=1], zapalenie płuc [n=1], wymioty [n=1], ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego [n=1], a w grupie kontrolnej zapalenie żołądka i jelit [n=1]. Z kolei do ciężkich sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych, zaobserwowanych w grupie leczonej olaparybem należały: zawał mięśnia sercowego [n=4], niewydolność serca prowadząca do zgonu [n=1], przewlekła niewydolność serca [n=1], śmiertelny udar niedokrwienny [n=1]) a w grupie kontrolnej - udar zakrzepowy [n=1]. W grupie badanej i kontrolnej czas do wystąpienia zawału mięśnia sercowego wynosił 5, 9, 24 i 29 miesięcy a czas do wystąpienia śmiertelnej niewydolności serca, przewlekłej niewydolności serca i zakończonego zgonem udaru niedokrwiennego wynosił odpowiednio 3, 4 i 18 miesięcy. W grupie otrzymującej abirateron i placebo czas do wystąpienia udaru zakrzepowego wynosił 17 miesięcy [21].

Zgony spowodowane zdarzeniami niepożądanymi wystąpiły u czterech (6%) z 71 pacjentów w grupie badanej (z powodu: zapalenia płuc [n=1], udaru niedokrwiennego [n=1], niewydolności serca [n=1], zapalenia śródpiersia [n=1]) oraz u jednego (1%) z 71 pacjentów w grupie kontrolnej (z powodu przewlekłego odmiedniczkowego zapalenie nerek [n=1]). Spośród czterech pacjentów, którzy zmarli w

grupie badanej, badacz uznał jedynie zapalenie płuc za związane z leczeniem; pojedynczego zgonu w grupie kontrolnej nie uznano za związany z leczeniem [21].

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, które doprowadziły do przerywania leczenia w grupie leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, były niedokrwistość (n=4), nudności (n=3), osłabienie mięśni (n=2) i zawał mięśnia sercowego (n=2); w grupie stosującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo) najczęstszym zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do przerywania leczenia były wymioty (n=3) [21].

Tabela 56. Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem z powodu mCRPC – zdarzenia niepożądane 1-2 stopnia nasilenia, odnotowane z częstością $\geq 10\%$ w którejkolwiek z grup [21].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo, N=71	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNH/NNH [95% CI]^
Nudności	26 (37%)	13 (18%)	2,00 [1,14; 3,58]	<0,05	NNH=5 [3; 27]
Zaparcia	18 (25%)	8 (11%)	2,25 [1,08; 4,80]	<0,05	NNH=7 [3; 72]
Ból pleców	17 (24%)	13 (18%)	1,31 [0,70; 2,47]	>0,05	-
Zmęczenie	14 (20%)	7 (10%)	2,00 [0,89; 4,59]	>0,05	-
Oslabienie	13 (18%)	10 (14%)	1,30 [0,62; 2,73]	>0,05	-
Wymioty	13 (18%)	8 (11%)	1,63 [0,74; 3,63]	>0,05	-
Obrzęk obwodowy	13 (18%)	8 (11%)	1,63 [0,74; 3,63]	>0,05	-
Obniżenie apetytu	12 (17%)	4 (6%)	3,00 [1,08; 8,53]	<0,05	NNH=8 [4; 110]
Biegunka	11 (15%)	7 (10%)	1,57 [0,67; 3,74]	>0,05	-
Duszność	10 (14%)	4 (6%)	2,50 [0,87; 7,29]	>0,05	-
Gorączka	10 (14%)	1 (1%)	10,00 [1,73; 59,91]	<0,05	NNH=7 [4; 21]
Kaszel	9 (13%)	2 (3%)	4,50 [1,15; 18,10]	<0,05	NNH=10 [4; 82]
Ból kości	9 (13%)	7 (10%)	1,29 [0,52; 3,18]	>0,05	-
Infekcja dróg moczowych	8 (11%)	1 (1%)	8,00 [1,35; 48,71]	<0,05	NNH=10 [5; 44]
Ból stawów	8 (11%)	3 (4%)	2,68 [0,80; 9,01]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych (wirusowa)	8 (11%)	3 (4%)	2,68 [0,80; 9,01]	>0,05	-

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo, N=71	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
Ból brzucha	8 (11%)	1 (1%)	8,00 [1,35; 48,71]	<0,05	NNH=10 [5; 44]
Niedokrwistość	7 (10%)	1 (1%)	7,00 [1,17; 43,11]	<0,05	NNH=11 [5; 93]
Neutropenia	7 (10%)	0 (0%)	Peto OR=8,08 [1,78; 36,71]	<0,05	NNH=10 [5; 22]
Hipokaliemia	4 (6%)	4 (6%)	1,00 [0,28; 3,53]	>0,05	-
Zapalenie płuc	2 (3%)	0 (0%)	Peto OR=7,50 [0,46; 121,02]	>0,05	-
Mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej	1 (1%)	3 (4%)	0,33 [0,05; 2,27]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujących wcześniej docetaksel, wiązało się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych o 1-2 stopniu nasilenia: bólu pleców, zmęczenia, osłabienia, wymiotów, obrzęku obwodowego, biegunki, duszności, bólu kości, bólu stawów, infekcji wirusowej górnych dróg oddechowych, hipokaliemii, zapalenia płuc, mięśniowo-szkieletowego bólu klatki piersiowej;
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym ryzykiem wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych o 1-2 stopniu nasilenia: nudności (NNH=5), zaparc (NNH=7), obniżenia apetytu (NNH=8), gorączki (NNH=7), kaszlu (NNH=10), infekcji dróg moczowych (NNH=10), bólu brzucha (NNH=10), niedokrwistości (NNH=11), neutropenii (NNH=10);

w czasie analizy danych we wrześniu 2017 roku.

W żadnej z grup nie odnotowano zawału serca o 1-2 stopniu nasilenia.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 57. Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem z powodu mCRPC – zdarzenia niepożądane 3 stopnia nasilenia, odnotowane z częstością $\geq 2\%$ w którejkolwiek z grup [21].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo, N=	RR/Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
Nudności	1 (1%)	2 (3%)	0,50 [0,07; 3,74]	>0,05	-
Ból pleców	1 (1%)	1 (1%)	1,00 [0,11; 9,47]	>0,05	-
Zmęczenie	1 (1%)	2 (3%)	0,50 [0,07; 3,74]	>0,05	-
Oslabienie	3 (4%)	0 (0%)	Peto OR=7,60 [0,78; 74,30]	>0,05	-
Wymioty	2 (3%)	1 (1%)	2,00 [0,27; 15,09]	>0,05	-
Obniżenie apetytu	0 (%)	1 (1%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05	-
Biegunka	0 (%)	1 (1%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05	-
Duszność	0 (%)	1 (1%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05	-
Kaszel	2 (3%)	0 (0%)	Peto OR=7,50 [0,46; 121,02]	>0,05	-
Ból kości	1 (1%)	1 (1%)	1,00 [0,11; 9,47]	>0,05	-
Infekcja dróg moczowych	1 (1%)	2 (3%)	0,50 [0,07; 3,74]	>0,05	-
Ból stawów	0 (%)	1 (1%)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05	-
Niedokrwistość	14 (20%)	0 (0%)	Peto OR=9,05 [3,01; 27,19]	<0,05	NNH=5 [3; 8]
Neutropenia	1 (1%)	0 (0%)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Hipokaliemia	2 (3%)	0 (0%)	Peto OR=7,50 [0,46; 121,02]	>0,05	-
Zapalenie płuc	2 (3%)	3 (4%)	0,67 [0,14; 3,25]	>0,05	-
Mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej	0 (0%)	2 (3%)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,15]	>0,05	-
Zawał mięśnia sercowego	4 (6%)	0 (0%)	Peto OR=7,72 [1,06; 55,96]	<0,05	NNH=17 [7; 311]

^wartości obliczone przez Autorów analizy.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji

pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujących wcześniej docetaksel, wiązało się z:

- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych o 3 stopniu nasilenia: nudności, bólu pleców, zmęczenia, osłabienia, wymiotów, obniżenia apetytu, biegunki, duszności, kaszlu, bólu kości, infekcji dróg moczowych, bólu stawów, neutropenii, hipokaliemii, zapalenia płuc, mięśniowo-szkieletowego bólu klatki piersiowej;
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) wyższym ryzykiem wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych o 3 stopniu nasilenia: niedokrwistości (NNH=5) i zawału mięśnia sercowego (NNH=17);

w czasie analizy danych we wrześniu 2017 roku.

W żadnej z grup nie odnotowano następujących zdarzeń niepożądanych o 3 stopniu nasilenia: zaparcie, obrzęku obwodowego, gorączki, wirusowej infekcji górnych dróg oddechowych, bólu brzucha.

Tabela 58. Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu stosowanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, leczonych wcześniej docetakselem z powodu mCRPC – zdarzenia niepożądane 4 stopnia nasilenia, odnotowane z częstością $\geq 2\%$ w którejkolwiek z grup [21].

Punkt końcowy, n (%)	Grupa badana Olaparyb+ abirateron + prednizon lub prednizolon, N=71	Grupa kontrolna abirateron + prednizon lub prednizolon + placebo, N=71	Peto OR [95% CI]^	Wartość p^	NNT/NNH [95% CI]^
Niedokrwistość	1 (1%)	0 (0%)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Zapalenie płuc	2 (3%)	0 (0%)	Peto OR=7,50 [0,46; 121,02]	>0,05	-

^wartości obliczone przez Autorów analizy.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem (i placebo), w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, stosujących wcześniej docetaksel, wiązało się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych o 4 stopniu nasilenia: niedokrwistości i zapalenia płuc, w czasie analizy danych we wrześniu 2017 roku.

15.5.2. Badanie BRCAAWAY [30]-[32]:

Do otwartego, randomizowanego badania II fazy o akronimie BRCAAWAY [30]-[32] kwalifikowano dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie przerzutowym rakiem gruczołu

krokowego, opornym na kastrację (mCRPC), bez przeciwwskazań do leczenia abirateronem, z mutacjami BRCA1, BRCA2 i/lub ATM. Pacjenci z defektami naprawy DNA innymi niż ATM, BRCA1, BRCA2 mogli otrzymywać olaparyb w ramach dodatkowej kohorty eksploracyjnej (poza randomizacją).

Pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania przydzielonych zostało losowo (w stosunku 1:1) do trzech grup:

- grupy badanej I, leczonej abirateron (1000 mg, 1x dobę) + prednizon (5 mg, 2x dobę), N=17;
- grupy badanej II, stosującej olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg 2x dobę przez 28 dni, w cyklach 28-dniowych, N=17.
- grupy badanej III, stosującej olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg 2x dobę przez 28 dni, w cyklach 28-dniowych + abirateron (1000 mg, 1x dobę) + prednizon (5 mg, 2x dobę), N=19.

Wszystkie ww. terapie były stosowane w ramach I linii leczenia mCRPC.

Pacjenci leczeni pojedynczym lekiem (w grupach I i II) mogli być przestawieni na terapię lekiem stosowanym w drugiej równolegle leczonej grupie chorych w przypadku progresji choroby.

Mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła: 8,3 (0,8; 33,3), 12,2 (2,7; 21,8) i 16,8 (2,9; 41,7) miesięcy w odpowiednio w grupach I, II i III [30].

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był czas przeżycia wolny od obiektywnej (tj. radiograficznej lub klinicznej) progresji choroby [lub zgonu] (PFS).

Podsumowanie kluczowych aspektów metodologicznych badania BRCAAWAY [30]-[32] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59. Opis metodyki badania o akronimie BRCAAWAY [30]-[32].

Opis metodyki badania	
Metodyka badania	Badanie II fazy, wieloośrodkowe (18 ośrodków), randomizowane, otwarte, w układzie grup skrzyżowanych, podejście do testowanej hipotezy: <i>prawdopodobnie superiority</i> dla porównania względem monoterapii
Populacja	<p>Główne kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mężczyźni w wieku ≥ 18 lat; - histologiczne lub cytologiczne potwierdzenie gruczolaka prostaty; - udokumentowany postępujący przerzutowy rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację; - potwierdzone mutacje BRCA1, BRCA2 i/lub ATM. <p>Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 16.4.).</p>
Grupa badana I	abirateron (1000 mg, 1x dobę) + prednizon (5 mg, 2x dobę), N=17
Grupa badana II	olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg 2x dobę przez 28 dni, w cyklach 28-dniowych, N=17
Grupa badana III	olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg 2x dobę przez 28 dni, w cyklach 28-dniowych + abirateron (1000 mg, 1x dobę) + prednizon (5 mg, 2x dobę), N=19
Schemat leczenia zgodny z ChPL Lynparza® [50].	
Dodatkowa kohorta eksploracyjna	olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg 2x dobę przez 28 dni, w cyklach 28-dniowych, N=brak danych

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Opis metodyki badania	
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia: brak danych. Mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła: 8,3 (0,8; 33,3), 12,2 (2,7; 21,8) i 16,8 (2,9; 41,7) miesięcy w odpowiednio w grupach I, II i III.
Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Brak danych.
Oceniane punkty końcowe	Definicja
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	Pierwszorzędowy punkt końcowy Czas przeżycia wolny od obiektywnej progresji choroby (radiograficznej lub klinicznej)
Odpowiedź na leczenie	Zgodnie z kryteriami RECIST. Ponadto: odpowiedź na leczenie określana na podstawie poziomu PSA
Pozostałe:	wskaźnik niewykrywalnego PSA (<0,2 ng/l); - inhibicja PARP; - odpowiedź na leczenie i PFS po progresji i przestawieniu na inne leczenie oceniane w ramach badania
Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane, jakościowa i ilościowa analiza toksyczności
Metodyka oceny punktów końcowych	
Brak danych na temat definicji populacji uwzględnionej w analizie danych. Podano jedynie, że do momentu publikacji danych w dostępnym abstrakcie 59 pacjentów można było ocenić pod kątem toksyczności, a 53 pod kątem PFS.	
Punkty typu czas od zdarzenia analizowano za pomocą metody Kaplana-Meiera i regresji Cox'a.	

PSA – swoisty antygen sterczowy; PARP – polimeraza-(poli-ADP)-rybozy; RECIST - *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*.

Badanie częściowo opublikowane, opisane na podstawie i danych z abstraktów konferencyjnych [30]-[31], które uzupełniono danymi z rejestrów badań klinicznych [32].

Z uwagi na cel Analizy, poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla grup, w których oceniano wnioskowaną interwencję (grupa III, olaparyb+abirateron+prednizon) względem komparatora (grupa I, abirateron+prednizon).

Skuteczność

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Tabela 60. Skuteczność kliniczna olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem względem abirateronu stosowanego z prednizonem, w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z mutacjami BRCA1/2 i/lub ATM [30].

Punkt końcowy	Grupa badana III Olaparyb +abirateron +prednizon, N=19	Grupa badana I abirateron +prednizon, N=17	HR [^] /RB [*]	Wartość p	NNT [95% CI] [*]
Pacjenci z niewykrywalnym poziomem PSA, n (%)	7 (37%)	4 (24%)	RB=1,57 [0,59; 4,41]	>0,05 [^]	-
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), mediana [95% CI] (miesiące)	NR [23,8; NA]	11,0 [7,4; NA]	HR=0,19 [0,06; 0,61]	<0,05 [^]	-
Odsetek pacjentów wolnych od progresji po 12 miesiącach, n [95% CI]	95% [0,85; 1,0]	42% [0,22; 0,80]	-	-	-
Pacjenci z redukcją poziomu PSA ≥50%, n (%)	16* (85%)	13* (79%)	RB=1,10 [0,77; 1,64]	>0,05 [^]	-
Nadir poziomu PSA, mediana [95% CI] (ng/ml)	0,50 [0,10; 2,13]	2,17 [0,44;	-	-	-

*wartości podane w referencji. [^]wartości obliczone przez Autorów Analizy (dla porównania grupy III z grupą I). NA – niemożliwe do oszacowania; NR – nie osiągnięto; PSA – swoisty antygen sterczowy.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem względem abirateronu w skojarzeniu z prednizonem, w populacji pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z mutacjami BRCA i/lub ATM wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) dłuższym czasem wolnym od obiektywnej progresji choroby;
- brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania niewykrywalnego poziomu PSA jak również redukcji poziomu PSA $\geq 50\%$, niemniej jednak widoczny był trend na korzyść grupy leczonej olaparybem.

Odsetek pacjentów bez progresji choroby w 12 miesiącu terapii był ponad dwukrotnie wyższy w grupie leczonej olaparybem w porównaniu z grupą niestosującą olaparybu.

Bezpieczeństwo

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa podano dla 3 grup badanych łącznie. Ogółem u 43/59 (73%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; najczęściej występowały:

- zmęczenie (u 23/59 pacjentów; w tym u 1 stopnia nasilenia 3 i u 22 o 1-2 stopniu nasilenia);
- nudności (u 17 pacjentów o 1-2 stopniu nasilenia);
- niedokrwistość (u 9 chorych, w tym u 3 o 3 stopniu nasilenia i 7 o stopniu nasilenia 1-2) [30].

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.6. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) nie odnaleziono badań nieopublikowanych dotyczących zastosowania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w rozpatrywanej populacji pacjentów.

15.7. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU

Dodatkową analizę bezpieczeństwa olaparybu przeprowadzono w oparciu o dane z ChPL Lynparza® [50], streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [51], Plan zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu Lynparza® [52], zalecenia Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dla produktu leczniczego Lynparza® [53], [54], ulotki informacyjnej dla produktu leczniczego Lynparza® zamieszczonej na stronie agencji FDA [55], danych ze strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [56]. Ponadto, do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono przegląd systematyczny z meta-analizą, dedykowany bezpieczeństwu stosowania olaparybu w leczeniu różnych nowotworów (w tym raka prostaty) – Ruiz-Schutz i wsp. 2019 [57].

Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania olaparybu przedstawiono w rozdz. 8.1.

15.7.1. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU – DANE Z CHPL I KOMUNIKATÓW

Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) [50]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ze stosowaniem produktu Lynparza® w monoterapii związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1. lub 2. według CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku.

W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza® w monoterapii najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były ($\geq 10\%$) 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%).

Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparybu u

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



50,7% pacjentów, gdy lek był stosowany w skojarzeniu z abirateronem oraz doprowadziły do definitywnego zakończenia leczenia olaparybem/abirateronem i placebo/abirateronem odpowiednio u 19,0% i 8,8% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki to niedokrwistość (17,1%), uczucie zmęczenia/astenia (5,5%), nudności (4,1%), neutropenia (3,4%), wymioty (2,3%), biegunka (2,1%) oraz zdarzenia zakrzepicy żyłnej (2,1%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do definitywnego zakończenia

leczenia to niedokrwistość (4,5%) i uczucie zmęczenia/astenia (1,3%)

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.

Podczas badań klinicznych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza® w monoterapii, w których ekspozycja pacjentów na lek jest znana, stwierdzono występowanie działań niepożądanych przedstawionych poniżej. Działania niepożądane zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class, SOC*) MedDRA, a następnie z użyciem preferowanych określeń słownikowych wg MedDRA w Tabeli 1. 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 61. Działania niepożądane, które raportowano u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza® (olaparyb) w trakcie badań klinicznych [50].

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^b	Bardzo często Niedokrwistość ^a , neutropenia ^a , leukopenia ^a Często Limfopenia ^a , małopłytkowość ^a	Bardzo często Niedokrwistość ^a Często Neutropenia ^a , małopłytkowość ^a , leukopenia ^a , limfopenia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często Nadwrażliwość ^a Rzadko Obrzęk naczynioruchowy*	Rzadko Nadwrażliwość ^a
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często Zwiększenie aktywności aminotransferaz ^a Częstość nieznana Polekowe uszkodzenie wątroby*	-

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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
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	Często Duszność ^a Niezbyt często Kaszel ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Wymioty, biegunka, nudności, niestrawność Często Zapalenie jamy ustnej ^a , ból w nadbrzuszu	Często Wymioty, 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. Zwiększenie aktywności aminotransferaz obejmuje następujące terminy preferowane: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i hipertransaminazemia. Zaburzenia smaku obejmują preferowane terminy oznaczające upośledzenie odczuwania smaku i zaburzenia smaku. Kaszel obejmuje preferowane terminy oznaczające kaszel i kaszel z odkrztuszeniem. Duszność obejmuje preferowane terminy oznaczające duszność i duszność wysiłkową. Zapalenie jamy ustnej obejmuje preferowane terminy oznaczające afty, 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 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 (MDS)/ostra białaczka szpikowa (AML)

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 germinalnej genu podatności na raka piersi 1 lub 2 (gBRCA1/2). Częstość występowania przypadków MDS/AML była podobna u pacjentów z gBRCA1m i gBRCA2m (odpowiednio 1,6% i 1,2%). U niektórych pacjentów stwierdzano wcześniejsze występowanie

nowotworu złośliwego lub dysplazji szpiku kostnego w wywiadzie. Wśród pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z BRCAm, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwie linie chemioterapii związkami platyny i którzy otrzymywali badane leczenie do czasu progresji choroby (badanie SOLO2, z leczeniem olaparybem przez ≥ 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 niskie w terapii pierwszej linii, gdy leczenie podtrzymujące olaparybem jest podawane po jednej linii chemioterapii związkami platyny przez okres 2 lat (1,5%) w badaniu SOLO1 w 7-letnim okresie obserwacji i 1,1% w badaniu PAOLA-1 w 5-letnim okresie obserwacji. Informacje o zmniejszaniu ryzyka i postępowaniu.

Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe

U mężczyzn, którzy otrzymali olaparyb w skojarzeniu z abirateronem jako leczenie pierwszego rzutu z powodu mCRPC (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. Należy zapoznać się z informacją o produkcie zawierającym abirateron w odniesieniu do sercowo-naczyniowych kryteriów wyłączenia.

Inne wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych z produktem Lynparza® częstość występowania zmian (zwiększenia) stężenia kreatyniny we krwi stopnia ≥ 2 wg CTCAE względem wartości początkowych wyniosła około 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 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania, a u 10% odpowiadało ono stopniowi 1 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania.

Toksyczny wpływ na układ pokarmowy

Nudności na ogół zgłaszano na bardzo wczesnym etapie leczenia, przy czym u większości pacjentów ich pierwsze wystąpienie miało miejsce w pierwszym miesiącu leczenia produktem Lynparza®. Wymioty zgłaszano wcześnie, a u większości pacjentów pierwsze ich wystąpienie miało miejsce w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia produktem Lynparza®. Zarówno nudności, jak i wymioty u

większości pacjentów zgłaszano jako zdarzenia występujące z przerwami i reagujące na przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki i (lub) zastosowanie leków przeciwwymiotnych. Profilaktyka lekami przeciwwymiotnymi nie jest wymagana. W leczeniu podtrzymującym po zastosowaniu terapii pierwszego rzutu w raku jajnika pacjenci doświadczali nudności (77% 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. wg CTCAE) i 0,8% pacjentów otrzymujących placebo (stopnia 1. wg CTCAE); odpowiednio 0,8% i 0,4% pacjentów leczonych olaparybem zakończyło leczenie z powodu wymiotów i niestrawności niskiego stopnia (stopnia 2. wg CTCAE). Żaden z pacjentów leczonych olaparybem lub otrzymujących placebo nie zakończył leczenia z powodu biegunki. Żaden z pacjentów otrzymujących placebo nie zakończył leczenia z powodu wymiotów lub niestrawności. Nudności były przyczyną przerwania podawania leku lub zmniejszenia dawki odpowiednio u 14% i 4% pacjentów leczonych olaparybem. Wymioty były przyczyną przerwania leczenia u 10% pacjentów leczonych olaparybem; u żadnego pacjenta leczonego olaparybem wymioty nie były powodem zmniejszenia dawki.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzano żadnych badań u pacjentów pediatrycznych.

Inne szczególne populacje pacjentów

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów rasy niekawkaskiej.

Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem olaparybu jest ograniczone. U niewielkiej liczby pacjentów, którzy przyjmowali dawki dobowe do 900 mg olaparybu w postaci tabletek w ciągu dwóch dni nie zgłaszano żadnych nieoczekiwanych działań niepożądanych. Objawy przedawkowania nie zostały określone i nie ma żadnego swoistego leczenia w przypadku przedawkowania produktu Lynparza®. Przy przedawkowaniu lekarze powinni stosować działania ogólnie podtrzymujące i prowadzić objawowe leczenie pacjentów.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna

U pacjentów leczonych produktem Lynparza® zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznań i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjenci nie

powinni rozpoczynać leczenie produktem Lynparza® do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilów powinny odpowiadać stopniowi ≤ 1 . wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia.

W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej toksyczności hematologicznej lub uzależnienia od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza® należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza®, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi.

Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa

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 lat. Większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania leczenia 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.

Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lynparza® występowały żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, głównie zdarzenia zatorowości płucnej, które nie miały spójnego schematu klinicznego. Większą częstość występowania tych zdarzeń obserwowano u pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, którzy otrzymywali także terapię deprivacji androgenów w porównaniu z innymi zatwierdzonymi wskazaniami. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej oraz podjąć odpowiednie leczenie. Pacjenci z żylnymi powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie mogą podlegać większemu ryzyku dalszego występowania tych zdarzeń i powinni być odpowiednio monitorowani.

Zapalenie płuc

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

Hepatotoksyczność

Odnotowano przypadki hepatotoksyczności u pacjentów leczonych olaparybem. W razie pojawienia się objawów klinicznych lub oznak wskazujących na hepatotoksyczność należy natychmiast ocenić stan kliniczny pacjenta i oznaczyć parametry czynności wątroby. Jeśli u pacjenta podejrzewa się polekowe uszkodzenie wątroby (PUW), leczenie należy przerwać. W przypadku ciężkiego polekowego uszkodzenia wątroby należy rozważyć zaprzestanie leczenia, kiedy jest to uzasadnione klinicznie.

Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód

Uwzględniając mechanizm działania produktu Lynparza® (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenia płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że olaparyb oddziałuje w sposób niepożądany na przeżycie potomstwa w fazie zarodkowej i płodowej oraz wywołuje powstawanie poważnych wad wrodzonych płodu przy ekspozycji mniejszej niż spodziewana podczas stosowania zalecanej u ludzi dawki wynoszącej 300 mg dwa razy na dobę.

Ciąża/antykoncepcja u kobiet

Produktu Lynparza® nie należy stosować podczas ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie metody skutecznej antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza®, podczas leczenia oraz przez 6 miesięcy 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

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza® z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza® jest konieczne, dawka produktu Lynparza® powinna zostać zmniejszona.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza® z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. W przypadku, gdy u pacjenta już przyjmującego produkt Lynparza® konieczne jest leczenie 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

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 6 miesięcy 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 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza®.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania olaparybu do mleka. Nie wiadomo, czy olaparyb lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na właściwości farmakologiczne produkt Lynparza® jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu leku na płodność. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu na zapłodnienie, lecz obserwowano niekorzystny wpływ na przeżycie zarodka i płodu.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Lynparza® ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U 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) [51]

Na stronach internetowych agencji EMA odnaleziono streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb), zaktualizowane w listopadzie 2022 roku.

W dokumencie podsumowano ryzyko związane ze stosowaniem preparatu Lynparza® dostępnego w postaci tabletek, stosowanego w przypadku:

- w dalszym (po wstępnym) leczeniu raka jajnika, raka jajowodu (który łączy jajniki z macicą) i raka otrzewnej (błona wyściełająca jamę brzuszną) o wysokim stopniu złośliwości (szybko rozwijających się):
 - u pacjentek, u których wystąpił nawrót nowotworu po wcześniejszym leczeniu i u których doszło do zmniejszenia lub ustąpienia nowotworu w wyniku zastosowania chemioterapii

- o opartej na związkach platyny;
- o u pacjentek z nowo rozpoznanym zaawansowanym rakiem z mutacjami (zmianami) w jednym lub obu genach znanych jako BRCA1 i BRCA2, u których doszło do zmniejszenia lub ustąpienia nowotworu w wyniku zastosowania chemioterapii opartej na związkach platyny;
- o u pacjentek z zaawansowanym rakiem HRD-dodatnim (zaburzenia procesu rekombinacji homologicznej, gdzie jeden z mechanizmów naprawy uszkodzonego DNA nie funkcjonuje, co może być spowodowane wadą niektórych genów, tj. BRCA1 i BRCA2) oraz u których doszło do zmniejszenia lub ustąpienia nowotworu w wyniku zastosowania chemioterapii opartej na związkach platyny;
- w leczeniu raka piersi HER2-ujemnego (gdzie komórki nowotworowe nie zawierają białka zwanego HER2 w wysokim stężeniu) u pacjentek z mutacjami BRCA1 lub BRCA2, jeżeli rak:
 - o nie rozprzestrzenił się w innych częściach organizmu po chemioterapii podanej przed zabiegiem chirurgicznym lub po nim (wczesny rak piersi), ale istnieje wysokie ryzyko nawrotu nowotworu;
 - o rozprzestrzenił się poza pierwotne miejsce występowania po leczeniu raka piersi niektórymi lekami przeciwnowotworowymi, które przestały działać lub były nieodpowiednie;
- w dalszym leczeniu przerzutowego raka trzustki (który rozprzestrzenił się w innych częściach organizmu) – u pacjentów z mutacjami genu BRCA1 lub BRCA2, jeżeli choroba nie uległa postępowi w ciągu co najmniej czterech miesięcy prowadzenia chemioterapii opartej na związkach platyny;
- w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego:
 - o u mężczyzn z mutacjami genu BRCA1 lub BRCA2, w przypadku których medyczne lub chirurgiczne leczenie mające na celu obniżenie poziomu testosteronu (kastacja) okazało się nieskuteczne, i u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu innych leków przeciw rakowi prostaty, w tym nowego leku hormonalnego;
 - o u mężczyzn, w przypadku których medyczne lub chirurgiczne leczenie mające na celu obniżenie poziomu testosteronu (kastacja) okazało się nieskuteczne i nie ma możliwości zastosowania chemoterapii.

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, bóle głowy, neutropenia, zaburzenia smaku, kaszel, leukopenia, zawroty głowy, duszność i niestrawność (zgaga). Do najczęstszych poważnych działań niepożądanych (które mogą wystąpić częściej niż u 2 na 100 pacjentów) należą anemia, neutropenia, zmęczenie, leukopenia i małopłytkowość (niski poziom płytek krwi). Nie wolno karmić piersią w czasie terapii lekiem Lynparza ani przez miesiąc od jej zakończenia.

Agencja EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Lynparza® przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej.

Tak jak w przypadku wszystkich leków, dane na temat stosowania produktu leczniczego Lynparza® są stale monitorowane. Zgłaszane działania niepożądane leku Lynparza® są starannie oceniane i podejmowane są wszystkie czynności konieczne do ochrony pacjentów.

Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan) dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) [52]

W ramach podsumowania aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania olaparybu, w Programie Zarządzania Ryzykiem zaktualizowanym w lutym 2023 roku, zidentyfikowano, omówiono i przedstawiono istotne ryzyka (zagrożenia) związane ze stosowaniem tego leku jak również sposoby prewencji szeregu działań niepożądanych oraz zidentyfikowano brakujące dane dotyczące aspektów związanych z bezpieczeństwem (poniższe tabele).

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem leku Lynparza® to zagrożenia, które wymagają specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania ryzyka, tak aby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie przyjmowany. Istotne ryzyka można uznać za zidentyfikowane lub potencjalne.

Zidentyfikowane zagrożenia (ryzyka) to obawy, w przypadku których istnieje wystarczający dowód na związek ze stosowaniem produktu Lynparza®.

Potencjalne zagrożenia to obawy, dla których związek ze stosowaniem tego leku jest możliwy na podstawie dostępnych danych, ale związek ten nie został jeszcze ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego, których obecnie brakuje i które należy zebrać (np. dotyczące długoterminowego stosowania leku).

Tabela 62. Zidentyfikowane istotne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Lynparza® [52].

Zespół mielodysplastyczny [MDS]/ ostra białaczka szpikowa [AML]	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Opisy przypadków MDS/AML uzyskano z badań klinicznych oraz ze zgłoszeń spontanicznych.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	<p>Czynniki ryzyka obejmują wcześniejsze leczenie cytotoksyczną chemioterapią i/lub napromienianiem, narażenie zawodowe i palenie. Wtórny MDS występuje jako późna toksyczność leczenia przeciwnowotworowego, zwykle w połączeniu z radioterapią i radiomimetycznymi środkami alkilującymi, takimi jak bisulfan lub prokarbazyna (z okresem utajenia od 5 do 7 lat) lub inhibitorami topoizomerazy DNA (2 lata). Zarówno nabyta niedokrwistość aplastyczna po leczeniu immunosupresyjnym, jak i genetyczna niedokrwistość Fanconiego mogą przekształcić się w MDS. Pacjenci z niedokrwistością Fanconiego są bardziej narażeni na MDS i AML. Istnieją pewne dowody na to, że ryzyko MDS/AML może być zwiększone u pacjentów z mutacją BRCA, ale nie ma wystarczających opublikowanych danych do ilościowego określenia tego ryzyka ze względu na rzadkość zdarzenia i historyczny brak rutynowych badań przesiewowych w kierunku mutacji BRCA. Wiadomo, że mutacja germinalna genów BRCA predysponuje pacjentów do rozwoju guzów litych, zwłaszcza jajników i piersi, a Cole i Strair postawili hipotezę, że niedobór ekspresji genów BRCA może również czynić pacjentów bardziej podatnymi na niekorzystne skutki chemioterapii i dlatego występuje u nich zwiększone ryzyko wystąpienia MDS/AML. Niedawno Bolton i wsp. zbadali związek między hematopoezą klonalną a terapią inhibitorami PARP i stwierdzili, że pacjenci narażeni na terapię inhibitorami PARP byli bardziej narażeni na hematopoezę klonalną (33%) w porównaniu z pacjentami narażonymi na inne terapie ogólnoustrojowe lub radioterapię (18%) lub pacjentami</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Zespół mielodysplastyczny [MDS]/ ostra białaczka szpikowa [AML]	
	nieleczonymi (16%). Ogółem w badaniach dotyczących zastosowania olaparybu w monoterapii i terapii skojarzonej (N=7161) uczestniczyło 2594 (41,3%) pacjentów z mutacją germinálną BRCA1, z czego 40/2954 (1,4%) miało MDS/AML i 1516 (21,2%) pacjentów z mutacją germinálną BRCA2, z czego 14/ 1516 (0,9%) miało MDS/AML.
Działania minimalizujące ryzyko	Uwzględnienie danych o ryzyku w odpowiednich sekcjach ChPL.
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Rutynowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wykraczające poza zgłaszanie działań niepożądanych i wykrywanie sygnału: <ul style="list-style-type: none"> • kontynuacja ukierunkowanego kwestionariusza bezpieczeństwa; • przegląd zbiorczy (dostarczany w ramach każdego rocznego PBRER)

Tabela 63. Zidentyfikowane ważne potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w czasie stosowania produktu leczniczego Lynparza® [52].

Nowe pierwotne nowotwory złośliwe (NPM)	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Opisy przypadków nowych pierwotnych nowotworów z badań klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	<p>Pacjenci z rakiem jajnika, rakiem piersi i mutacjami BRCA są narażeni na ryzyko rozwoju innych powszechnych nowotworów. Wiadomo, że czynniki ryzyka wywołane terapią, w tym wcześniejsza radioterapia lub chemioterapia środkami uszkadzającymi DNA, zwiększają częstość występowania chorób nowotworowych (np. raka pęcherza moczowego, chłoniaka i białaczki). Inne typowe czynniki ryzyka obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ekspozycję na światło ultrafioletowe, które może wywołać uszkodzenie DNA, powodując raka skóry; • narażenie na czynniki środowiskowe, np. formaldehyd, azbest; • czynniki dietetyczne w raku jelita grubego i piersi; • czynniki hormonalne, np. estrogenozależne (rak endometrium i piersi); • palenie, które zostało powiązane z kilkoma rodzajami raka, np. płuc; • czynniki immunologiczne: niektórzy pacjenci z rakiem mają osłabioną funkcję immunologiczną, a pewne stany immunosupresji mogą predysponować do określonej choroby nowotworowej. <p>Ogółem w badaniach dotyczących olaparybu stosowanego w ramach monoterapii i leczenia skojarzonego (N=7161) uczestniczyło 2954 (41,3%) pacjentów z mutacją germinálną BRCA1, z czego 75/2954 (2,5%) miało NPM i 1516 (21,2%) pacjentów z mutacją germinálną BRCA2, z czego 25/1516 (1,6%) miało NPM.</p>
Działania minimalizujące ryzyko	Nie ma rutynowych działań minimalizujących ryzyko dla nowego pierwotnego nowotworu złośliwego.
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Rutynowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wykraczające poza zgłaszanie działań niepożądanych i wykrywanie sygnałów: <ul style="list-style-type: none"> • kontynuacja prowadzenia ukierunkowanego kwestionariusza bezpieczeństwa
Wpływ na przeżycie zarodka i płodu oraz nieprawidłowy rozwój	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Badania niekliniczne na szczurach wykazały, że produkt Lynparza® ma niekorzystny wpływ na przeżywalność zarodka i płodu oraz powoduje poważne wady rozwojowe płodu przy narażeniu niższym niż oczekiwane po zalecanej dawce 300 mg dwa razy na dobę u ludzi. Lynparza® nie wykazywał działania mutagennego w teście mutacji bakteryjnych (Ames), ale był klastogenny w teście aberracji chromosomowych in vitro i indukował powstawanie mikrojąder w szpiku kostnym szczurów po podaniu doustnym.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Nieznane.
Działania minimalizujące ryzyko	Uwzględnienie danych o ryzyku w odpowiednich sekcjach ChPL.

Brakujące dane: brak.

Nie są wymagane dodatkowe badania dla produktu Lynparza®.

Zalecenie Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) [53]

Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) w kwietniu 2023 roku wydał zalecenie dla olaparybu, dotyczące złożenia uzupełnienia i przekazania dodatkowych informacji na temat zidentyfikowanych sygnałów uszkodzenia komórek wątroby i zapalenia wątroby.

Zalecenie Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dla produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) [54]

Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) w lipcu 2023 roku wydał zalecenie dla olaparybu, dotyczące złożenia uzupełnienia w ChPL informacji na temat zidentyfikowanych sygnałów dotyczących hepatotoksyczności, w rozdziałach „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”, „działania niepożądane” oraz ulotce dla pacjenta. Zmiany te zostały uwzględnione w aktualnej (styczeń 2024) wersji ChPL [50].

Ulotka informacyjna dla pacjentów dotycząca produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) agencji Food and Drug Administration (FDA) [55]

W ulotce informacyjnej dotyczącej produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki) zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA, zaktualizowanej w maju 2023 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;
- 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 oraz w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem w leczeniu mCRPC z mutacjami *BRCA*.

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

- w monoterapii: nudności (60,0%), zmęczenie (55,0%), niedokrwistość (36,0%), wymioty (32,0%), biegunka (24,0%), zmniejszenie apetytu (22,0%), ból głowy (16,0%), zaburzenia smaku (15,0%), kaszel (15,0%), neutropenia (14,0%), duszność (14,0%), zawroty głowy (12,0%), niestrawność (12,0%), leukopenia (11,0%), trombocytopenia (10,0%);
- w skojarzeniu z bewacyzumabem: nudności, zmęczenie (w tym astenia), anemia, limfopenia, wymioty, biegunka, neutropenia, leukopenia, infekcje dróg moczowych oraz ból głowy;

- w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem niedokrwistość, zmęczenie, nudności, biegunka, zmniejszenie apetytu, limfopenia, zawroty głowy i ból brzucha.

Ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w publikacji dotyczą:

- zespołu mielodysplastycznego (MDS) i ostrej białaczki szpikowej (AML), których wystąpienie raportowano u około 1,5% pacjentów (43/2901) otrzymujących olaparyb w monoterapii, a u 51,0% z nich leczenie zakończyło się zgonem (22/43). Mediana czasu trwania leczenia produktem Lynparza u pacjentów, u których rozwinął się MDS/AML, wynosiła 2 lata (zakres: od <6 miesięcy do > 10 lat). Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej chemioterapię z użyciem związków platyny i/lub innych środków uszkadzających DNA, w tym radioterapię;
- zapalenia płuc, w tym przypadki zakończone zgonem, występowało z częstością 0,8% pacjentów (24/2901). W przypadku podejrzenia zapalenia płuc, pojawienia się nowych lub pogorszenia objawów ze strony układu oddechowego, takich jak duszność, kaszel i gorączka lub stwierdzenia nieprawidłowości w badaniu radiologicznym, należy przerwać leczenie olaparybem i określić źródło objawów. W razie potwierdzenia choroby należy zakończyć terapię olaparybem i wprowadzić odpowiednie leczenie;
- 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 (ŻChZZ), w tym poważnej lub śmiertelnej zatorowości płucnej. Zatorowosc żylną obserwowano u 8,0% pacjentów z mCRPC, leczonych olaparybem. W połączonych danych z dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych (PROfound i PROpel) w chorych na raka prostaty z przerzutami opornego na kastrację (N=1180), ŻChZZ wystąpiła u 8% chorych którzy otrzymali lek Lynparza, w tym u 6% zatorowość płucną. W ramionach kontrolnych ŻChZZ wystąpiła w 2,5%, w tym zatorowość płucna u 1,5%. Należy monitorować pacjentów pod kątem klinicznych objawów zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami medycznymi, co może obejmować długotrwałe leczenie przeciwzakrzepowe, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi..

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Dane przedstawione we fragmencie o ostrzeżeniach i środkach ostrożności, odzwierciedlają ekspozycję na produkt Lynparza® w ramach badań klinicznych, stosowany u 2 901 pacjentów, w tym u 2 135 pacjentów narażonych na dawkę 300 mg w postaci tabletek przyjmowanych dwa razy na dobę i u 766 pacjentów narażonych na dawkę 400 mg w postaci kapsułek dwa razy na dobę. W ww. badaniach, z których dane uwzględniono w łącznej analizie bezpieczeństwa, 56,0% pacjentów stosowało olaparyb przez okres co najmniej 6 miesięcy, a 28,0% - przez rok lub dłużej.

Doświadczenia postmarketingowe

Do działań/zdarzeń niepożądanych, które zidentyfikowano po dopuszczeniu produktu leczniczego Lynparza® do obrotu należała nadwrażliwość (w tym obrzęk naczynioruchowy), rumień guzowaty, wysypka, zapalenie skóry. Ponieważ reakcje te są zgłaszane dobrowolnie w populacji o nieokreślonej wielkości, nie zawsze jest możliwe wiarygodne oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowego z ekspozycją na lek.

Dane z Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [56]

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 9 stycznia 2024 roku zgłoszono bezpośrednio 25 raportów o działaniach/zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania olaparybu, w tym 11 dotyczące ciężkich (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych. Raporty dotyczyły 21 kobiet (84,0%) i 4 mężczyzn (16,0%), najczęściej były zgłaszane w grupie wiekowej 51,0-60,0 lat (48,0%). Największą liczbę raportów odnotowano po roku 2021, a 64% raportów zostało zgłoszonych przez internistów.

Zestawienie zgłoszonych działań/zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64. Działania/zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem olaparybu, zgłoszone bezpośrednio do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 9 stycznia 2024 roku [56].

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego: niedokrwistość, anemia hemolityczna, gorączka neutropeniczna, niedokrwistość normocytarna, pancytopenia, małopłytkowość	7
Zaburzenia układu pokarmowego: zapalenie trzustki, nudności, biegunka	5
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania: ucieplenie/zapalenie/ból/rumień/obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, złe samopoczucie, obrzęk obwodowy, zmęczenie	13
Badania laboratoryjne: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby retikulocytów, wzrost stężenia leku we krwi	3
Metabolizm i odżywianie: hipokaliemia, hipomagnezemia	2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej: zapalenie wielostawowe, ból stawów/mięśni, skurcze mięśni	7
Nowotwory: zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka, ostra białaczka szpikowa	6
Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, zespół Guillana-Barra, przeczulica, neuropatia obwodowa, pierwotny ból głowy związany z aktywnością seksualną, uczucie pieczenia	7
Nerki i drogi moczowe: niewydolność nerek	1
Układ oddechowy i klatka piersiowa: duszność, zatotowość płucna	2

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	Liczba zgłoszonych przypadków
Skóra i tkanka podskórna: wybroczyny	1
Naczyniowe: chłód odczuwany obwodowo	1

Podsumowując, do najczęściej raportowanych działań/zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas stosowania olaparybu niezależnie od dawki oraz wskazania należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (13), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej (7), zaburzenia układu nerwowego (7), zaburzenia krwi i układu limfatycznego (7) i nowotwory (6).

Dane z przeglądu systematycznego Ruiz-Schutz i wsp. 2019 [57]

Celem przeglądu systematycznego z meta-analizą Ruiz-Schutz i wsp. 2019 [57] ocena bezpieczeństwa stosowania olaparybu pod kątem ryzyka wystąpienia najczęstszych zdarzeń/działań niepożądanych tj. zmęczenia i niedokrwistości.

Przeprowadzono przeszukanie w bazach PubMed/Medline, EMBASE i Cochrane Library, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do olaparybu i badań randomizowanych, w celu identyfikacji badań opublikowanych od stycznia 2000 do czerwca 2018 roku. Dodatkowo przeanalizowano abstrakty i materiały z konferencji pod auspicjami American Society of Clinical Oncology (ASCO) oraz stronę rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov i materiały dotyczące olaparybu ze stron producenta.

Zastosowano następujące kryteria włączenia badań do przeglądu:

- artykuły opublikowane jedynie w języku angielskim;
- badania randomizowane II lub III fazy przeprowadzone w populacji pacjentów z rakiem;
- w badaniach pacjenci byli przydzieleni do grupy leczonej olaparybem lub grupy kontrolnej (placebo, chemioterapia, abirateron lub inne terapia);
- badania w których dostępne były wyniki z zakresu bezpieczeństwa.

Pod uwagę wzięto również abstrakty konferencyjne, jeśli dostępne były w nich wystarczające informacje na temat projektu badania, charakterystyki uczestników, interwencji, wyników i profilu bezpieczeństwa. Wykluczano badania jednoramienne (I lub II fazy) i badania randomizowane, w których w obu grupach był stosowany olaparyb.

Z każdego badania ekstrahowano częstość występowania zmęczenia i niedokrwistości, dowolnego stopnia nasilenia jak i ≥ 3 stopnia nasilenia. Meta-analizę przeprowadzono z zastosowaniem modelu efektów losowych lub stałych w oparciu o wyniki analizy heterogeniczności.

W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie NCT01972217, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Ruiz-Schutz i wsp. 2019 [57], dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w zbliżonej do wnioskowanej populacji. Jakość opracowania w skali AMSTAR 2 oceniono jako krytycznie niską.

Finalnie w przeglądzie systematycznym i meta-analizie uwzględniono 9 badań randomizowanych, w tym 6 badań II fazy i 3 badania III fazy, w których uczestniczyło łącznie 2074 pacjentów (w tym 1166 leczonych olaparybem i 908 w grupach kontrolnych). We włączonych badaniach uczestniczyli chorzy z rakiem układu pokarmowego, prostaty, nie drobnokomórkowym rakiem płuca, rakiem jajnika czy rakiem piersi.

Wyniki meta-analazy

Wykazano, że stosowanie olaparybu w porównaniu z grupą kontrolną (placebo lub inne terapie), wiązało się z:

- istotnie statystycznie większym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia zmęczenia o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,24, 95% CI: 1,10; 1,39 – model efektów stałych; RR=1,22; 95% CI: 1,05; 1,42 – model efektów losowych);
- istotnie statystycznie większym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia zmęczenia o ≥ 3 stopniu nasilenia (RR=1,71 95% CI: 1,06; 2,77 – model efektów stałych i losowych);
- istotnie statystycznie większym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia zmęczenia o dowolnym stopniu nasilenia i ≥ 3 stopniu nasilenia, w przypadku wykluczenia 2 badań, w których olaparyb porównywano z zastosowaniem chemioterapii, jak również w przypadku wykluczenia 3 badań, w których olaparyb stosowano w niższych dawkach niż zarejestrowane przez FDA;
- istotnie statystycznie większym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia zmęczenia o dowolnym stopniu nasilenia w przypadku uwzględnienia jedynie badań, w których olaparyb stosowano w monoterapii;
- brakiem istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia zmęczenia o ≥ 3 stopniu nasilenia w przypadku uwzględnienia jedynie badań, w których olaparyb stosowano w monoterapii;
- istotnie statystycznie większym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia niedokrwistości o dowolnym stopniu nasilenia (RR=1,84, 95% CI: 1,58; 2,14 – model efektów stałych; RR=2,10; 95% CI: 1,48; 2,98 – model efektów losowych);
- istotnie statystycznie większym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia niedokrwistości o ≥ 3 stopniu nasilenia (RR=2,48; 95% CI: 1,74; 3,53 – model efektów stałych, RR=3,15; 95% CI: 1,73; 5,71 – model efektów losowych);
- istotnie statystycznie większym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia niedokrwistości o dowolnym stopniu nasilenia i ≥ 3 stopniu nasilenia, w przypadku wykluczenia 2 badań, w których olaparyb porównywano z zastosowaniem chemioterapii jak również w przypadku uwzględnienia jedynie badań, w których olaparyb stosowano w monoterapii;
- istotnie statystycznie większym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia niedokrwistości o dowolnym stopniu nasilenia w przypadku wykluczenia 3 badań, w których olaparyb stosowano w niższych dawkach niż zarejestrowane przez FDA;

- brakiem istotnych różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia niedokrwistości o ≥ 3 stopniu nasilenia w przypadku wykluczenia 3 badań, w których olaparyb stosowano w niższych dawkach niż zarejestrowane przez FDA.

Podsumowując, wykazano, że leczenie olaparybem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zmęczenia i niedokrwistości. Ponieważ zmęczenie i niedokrwistość są bardzo częstymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem i oba mogą pogarszać jakość życia pacjentów, ważne jest ich wczesne rozpoznanie i odpowiednie postępowanie w celu optymalizacji całego leczenia.

15.8. WYNIKI I WNIOSKI Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe informacje dotyczące metodyki i wyników ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych, uwzględniających zastosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w populacji pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.

Tabela 65. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych), uwzględniających dane dotyczące zastosowania olaparybu skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w populacji pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Przeгляды systematyczne bez meta-analizy			
<p>Yanagisawa i wsp. 2023 [34]</p> <p>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Podsumowanie wyników dla pojawiających się skojarzonych terapii systemowych w leczeniu przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (mCRPC), na podstawie najnowszych badań randomizowanych. Omówienie wyników zidentyfikowanych badań w podziale na linię leczenia lub wskazanie, w celu lepszego zrozumienia możliwej optymalnej sekwencji terapii dla pacjentów z mCRPC w rzeczywistej praktyce klinicznej.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed/Medline do września 2022 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji oraz badań randomizowanych; - strony konferencji pod auspicjami American Society of Clinical Oncology (ASCO) i European Society for Medical Oncology (ESMO); - strona rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - badania randomizowane; - populacja: badania prowadzone w populacji pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego; - interwencja: dowolne skojarzone terapie systemowe; - komparatory: standardowe postępowanie terapeutyczne;</p>	<p>W opracowaniu omówiono kluczowe wyniki 21 zidentyfikowanych badań randomizowanych, dotyczących zastosowania skojarzonych terapii systemowych w leczeniu pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, w tym 11 badań dotyczących leczenia I linii mCRPC.</p> <p>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do wnioskowanej interwencji oraz ogólne wnioski z przeglądu.</p> <p>W badaniu PROpel oceniano stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w porównaniu do placebo w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w populacji pacjentów z mCRPC. W badaniu dopuszczano wcześniejsze stosowanie docetakselu w leczeniu przerzutowego hormonowrażliwego, przerzutowego raka gruczołu krokowego jak również zaawansowanego miejscowo raka gruczołu krokowego (finalnie 24,5% pacjentów zrekrutowanych do badania stosowało wcześniej docetakselu). Wykazano, że mediana czasu do radiologicznej progresji choroby (lub zgonu) była istotnie lepszy u pacjentów leczonych olaparybem niezależnie od statusu mutacji genów HRR (HR: 0,66, 95% CI: 0,54; 0,81); jednakże dane dotyczące przeżycia całkowitego nie były dojrzałe w momencie przeprowadzenia analizy.</p> <p><u>Ogólne wnioski z przeglądu</u> W niedawno opublikowanych badaniach randomizowanych wykazano korzyści z dodania inhibitorów AKT lub inhibitorów PARP do abirateronu w leczeniu I linii pacjentów z mCRPC, w postaci wydłużenia przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby (rPFS). Choć jest to bardzo ważny zastępczy punkt końcowy, jak dotychczas nie wykazano jeszcze poprawy w zakresie przeżycia całkowitego (OS) [z uwagi na niedojrzałość danych dla tego punktu końcowego].</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>- oceniane punkty końcowe: przede wszystkim przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opracowania bez oryginalnych wyników, przeglądy, listy, edytoriale, odpowiedzi na komentarze, opisy przypadków; - badania opublikowane w języku innym niż angielski. <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>Różne terapie, w tym, olaparyb stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PROpel, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Yanagisawa i wsp. 2023 [34], dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem we wnioskowanej populacji.</p>	
<p>Nindra i wsp. 2023 [35] (ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena profilu bezpieczeństwa (toksyczności) inhibitorów PARP stosowanych w populacji pacjentów z mCRPC.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PubMed/Medline, Cochrane Library i EMBASE do marca 2022 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji oraz inhibitorów PARP. <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania kliniczne, w tym badania I fazy, dotyczące zastosowania inhibitorów PARP u pacjentów z rakiem prostaty 	<p>W opracowaniu omówiono kluczowe wyniki z zakresu bezpieczeństwa z 14 zidentyfikowanych badań w tym: 2 badań I fazy, 9 badań II fazy i 3 badań III fazy, w tym 7 badań dotyczących zastosowania olaparybu (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami), w leczeniu pacjentów z mCRPC.</p> <p>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do wnioskowanej interwencji oraz ogólne</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>(mCRPC), w których raportowano dane z zakresu profilu bezpieczeństwa (toksyczności) tych terapii.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania, w których nie raportowano wyników z zakresu bezpieczeństwa (toksyczności) terapii; - prace przeglądowe, opisy przypadków, artykuły, w przypadku których był dostępny jedynie abstrakt. <p><u>Oceniane interwencje:</u> Różne inhibitory PARP stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej, w tym, olaparyb stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PROpel i NCT01972217, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Nindra i wsp. 2023 [35], dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem we wnioskowanej populacji.</p>	<p>wnioski z przeglądu.</p> <p><u>Badanie PROpel (na podstawie abstraktu dostępnego w momencie publikacji opracowania)</u> W grupie leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem: - 13,8% przerwało leczenie;</p> <p><u>Badanie NCT01972217</u> W grupie leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem: - mediana czasu leczenia wynosiła 10,1 miesiąca; - 27% pacjentów uzyskało obiektywną odpowiedź na leczenie; - 93% pacjentów doświadczyło toksyczności dowolnego stopnia nasilenia, a 54% - toksyczności o ≥ 3 stopniu nasilenia; - 34% pacjentów wymagało czasowego wstrzymania dawkowania, 18% redukcji dawki a 30% przerwało leczenie; - 21% pacjentów doświadczyło zmęczenia, 11% bólu stawów, 17% jadłowstrętu, 14% duszności, 25% bólu, 13% infekcji dróg moczowych, 38% nudności, 21% wymiotów, 15% biegunki, 15% kaszlu, dowolnego stopnia nasilenia; - 1% pacjentów doświadczyło zmęczenia, 0% bólu stawów, 0% jadłowstrętu, 0% duszności, 1% bólu, 1% infekcji dróg moczowych, 1% nudności, 3% wymiotów, 0% biegunki, 3% kaszlu o ≥ 3 stopniu nasilenia; - 31% pacjentów doświadczyło niedokrwistości, 11% obniżenia całkowitej liczby neutrofilów, dowolnego stopnia nasilenia; - 21% pacjentów doświadczyło niedokrwistości, 1% obniżenia całkowitej liczby neutrofilów, o ≥ 3 stopniu nasilenia.</p> <p><u>Ogólne wnioski z przeglądu</u> Całkowity wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) dla inhibitorów PARP stosowanych w monoterapii lub w połączeniu z inną terapią wyniósł 37% (246/666). W 5 badaniach, w których oceniano inhibitory PARP w monoterapii, ORR wynosił 39% (141/361). Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) dowolnego stopnia nasilenia zgłoszono u 96% (1034/1080) pacjentów w grupach stosujących inhibitory PARP, a TEAE stopnia ≥ 3 nasilenia zgłoszono u 57% (611/1080) pacjentów. Ogółem 45% (457/1006) chorych wymagało przerwania leczenia, podczas gdy 31% (310/989) wymagało zmniejszenia dawki. U 11% (114/1006) pacjentów przerwano leczenie bezpośrednio z powodu toksyczności związanej z badanymi lekami. Najczęstszą raportowaną toksycznością hematologiczną była niedokrwistość, zgłoszona u 490/1160 (42%) pacjentów; obniżona liczba białych krwinek były kolejnymi 2 najczęstszymi objawami toksyczności, zgłaszanymi odpowiednio u 186/655 (28%) i 133/729 (18%) chorych. Trzy najczęściej zgłaszane objawy toksyczności niehematologicznej to nudności, zmęczenie i jadłowstręt zgłaszane odpowiednio u 440/1013 (43%), 340/1013 (34%) i 274/1013 (27%) pacjentów. Ogólnie rzecz biorąc, wciąż raportowane są działania niepożądane związane ze stosowaniem poszczególnych inhibitorów PARP, przy czym najbardziej widoczna jest toksyczność hematologiczna.</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Antonarakis i wsp. 2020 [37]</p> <p>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Omówienie roli inhibitorów PARP jako spersonalizowanej przyszłej opcji leczenia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (mCRPC), z mutacjami genów związanych z naprawą DNA drogą rekombinacji homologicznej (HRR).</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed/Medline do marca 2022 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji oraz inhibitorów PARP (poszukiwano badań opublikowanych od 1 stycznia 2010 roku do 1 marca 2020 roku); - ponadto przeszukano strony konferencji American Society of Clinical Oncology [ASCO], ASCO Genitourinary Cancers Symposium, i European Society for Medical Oncology/European Association of Urology; - przeszukano także stronę rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u> - opublikowane badania kliniczne co najmniej I fazy oraz badania III fazy będące w toku, dotyczące zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu przerzutowego raka prostaty;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - badania przedkliniczne, przeglądy, opisy pojedynczych przypadków.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Różne inhibitory PARP stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej, w tym, olaparyb stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem.</p>	<p>W opracowaniu omówiono kluczowe wyniki z 18 badań dotyczących zastosowania inhibitorów PARP, w leczeniu pacjentów z mCRPC.</p> <p>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do wnioskowanej interwencji oraz ogólne wnioski z przeglądu.</p> <p><u>Badanie NCT01972217</u></p> <p>W grupie badanej leczonej olaparybem w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem mediana rPFS wynosiła 13,8 miesiąca, a w grupie kontrolnej stosującej placebo w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem 8,2 miesiąca; HR=0,65 [95% CI: 0,44; 0,97], p=0,034 w populacji ogólnej;</p> <p>W subpopulacji pacjentów z mutacjami HRR mediana rPFS w grupie badanej wynosiła 17,8 miesiąca, a w grupie kontrolnej 6,5 miesiąca, HR=0,74 [0,26; 2,12].</p> <p>W subpopulacji pacjentów z HRR typu dzikiego mediana rPFS w grupie badanej wynosiła 15,0 miesięcy, a w grupie kontrolnej 9,5 miesiąca, HR=0,52 [0,24; 1,15].</p> <p>W opracowaniu podkreślono, że badanie NCT01972217 było pierwszym, w którym odnotowano statystycznie istotne wydłużenie rPFS po leczeniu skojarzonym inhibitorem PARP i lekiem ukierunkowanym na receptor androgenowy u pacjentów z mCRPC.</p> <p>W opracowaniu podano informację o będącym ówczesnie w toku badaniu PROpel.</p> <p><u>Ogólne wnioski z przeglądu</u></p> <p>Inhibitory PARP są skuteczne w leczeniu mCRPC; podobnie jak w raku jajnika i piersi, największy efekt obserwuje się u pacjentów z niedoborem HRR. Inhibitory PARP, olaparyb i rukaparyb, są obecnie dopuszczone do obrotu przez FDA do stosowania u pacjentów z mCRPC odpowiednio z mutacjami HRR i mutacjami BRCA1/2. Ponadto, gdy inhibicja PARP jest połączona z nowymi terapiami hormonalnymi, można zaobserwować korzyść z leczenia niezależnie od stanu niedoboru HRR.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie NCT01972217, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Antonarakis i wsp. 2020 [37], dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w zbliżonej do wnioskowanej populacji.</p>	
<p>Ratta i wsp. 2020 [38] (ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Omówienie danych z badań klinicznych dotyczących stosowania środków uszkadzających DNA w zaawansowanych stadiach raka prostaty, w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed/Medline w styczniu 2020 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji oraz inhibitorów PARP i HRR; - ponadto przeszukano strony konferencji w poszukiwaniu abstraktów opublikowanych w latach 2018-2019; - przeszukano także stronę rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - populacja: pacjenci z mCRPC; - interwencje: inhibitory PARP; - komparatory: standardowe postępowanie terapeutyczne (np. deprywacja androgenowa z chemioterapią taksanem lub abirateronem lub enzalutamidem); - punkty końcowe: OS, PFS, odpowiedź na leczenie, obniżenie poziomu PSA; - badania: badania kliniczne, badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne i badania prospektywne;</p>	<p>W opracowaniu omówiono kluczowe wyniki z 25 badań dotyczących zastosowania inhibitorów PARP, w leczeniu pacjentów z mCRPC (w tym badania w toku).</p> <p>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do wnioskowanej interwencji oraz ogólne wnioski z przeglądu.</p> <p><u>Badanie NCT01972217</u></p> <p>W randomizowanym badaniu II fazy NCT01972217 oceniano efekty synergistycznego działania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem (z prednizonem lub prednizolonem) w porównaniu z placebo stosowanym w skojarzeniu z abirateronem (z prednizonem lub prednizolonem) w populacji pacjentów z mCRPC. W grupie badanej leczonej olaparybem i abirateronem wykazało korzyść w zakresie mediany rPFS (13,8 miesiąca) w porównaniu z grupą kontrolną stosującą placebo z abirateronem (8,2 miesiąca, HR=0,65, 95% CI: 0,44; 0,97, p=0,034).</p> <p>Najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 1.–2. Były:</p> <ul style="list-style-type: none"> - nudności (37% pacjentów w grupie olaparybu w porównaniu z 18% pacjentów w grupie placebo); <ul style="list-style-type: none"> - zaparcia (25% w porównaniu z 11%); - ból pleców (24% w porównaniu z 18%). <p>Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3 stopnia nasilenia były:</p> <ul style="list-style-type: none"> - niedokrwiłość (grupa badana: 21% vs grupa kontrolna: 0%); <ul style="list-style-type: none"> - zapalenie płuc (6% vs 4%); - zawał mięśnia sercowego (6% vs 0%). <p>Badanie to po raz pierwszy dowiodło, że połączenie inhibitora PARP i inhibitora szlaku androgenowego może zapewnić dodatkową korzyść kliniczną pacjentom z mCRPC. Warto zauważyć, że status mutacji HRR nie był używany jako czynnik stratyfikacji podczas randomizacji, a ponadto status mutacji HRR nie był znany dla wszystkich pacjentów. Jednak korzyści w zakresie rPFS wynikające z połączenia olaparybu i abirateronu obserwowano u pacjentów niezależnie od statusu mutacji HRR. Spowodowało to pewne błędy w wynikach badania: 61% pacjentów zostało sklasyfikowanych jako osoby z częściowo scharakteryzowanym statusem mutacji HRR, ale 67% z tych pacjentów uzyskało negatywny wynik testu na obecność mutacji HRR zarówno w badaniu osocza, jak i w badaniu linii zarodkowej, chociaż wyniki te nie zostały potwierdzone w badaniu guza. Co więcej, w przypadku pacjentów, którzy nie dostarczyli próbki guza lub którzy nie mieli ważnego wyniku testu z tkanek guza, priorytetem było badanie osocza, więc porównanie zgodności między testem z</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>- badania w języku angielskim.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Różne inhibitory PARP stosowane w terapii skojarzonej, w tym, olaparyb stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem.</p> <p>Przegląd baz przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie NCT01972217, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Ratta i wsp. 2020 [38], dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w zbliżonej do wnioskowanej populacji.</p>	<p>linii zarodkowej, osocza i badaniem tkanki guza pod kątem mutacji HRR były obarczone błędem.</p> <p>W oparciu o wyniki badania fazy II rozpoczęto badanie fazy III o akronimie PROpel, będące ówczesznie w toku.</p> <p><u>Ogólne wnioski z przeglądu</u></p> <p>Olaparyb był pierwszym lekiem, którego stosowanie w monoterapii lub w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem wiązało się z korzyściami w zakresie rPFS i ORR u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z niedoborem szlaków naprawy DNA (ang. <i>DNA-damage repair pathways</i>; DDR). Również rukaparyb wykazał korzyść pod względem wskaźnika odpowiedzi mierzonej redukcją poziomu PSA i ORR u pacjentów z mutacjami BRCA2 i BRCA1 w badaniu II fazy.</p>
<p>Tisseverasinghe i wsp. 2023 [39]</p> <p>(ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Omówienie funkcji [mechanizmu działania], użyteczności i skuteczności hamowania PARP w populacji pacjentów z mCRCP. Podsumowanie najnowszych istotnych badań na ten temat, prowadzonych nowych badań oraz omówienie ogólnego potencjału zastosowania inhibitorów PARP.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, EMBASE i Cochrane Library w listopadzie 2022 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do populacji oraz inhibitorów (poszukiwano badań opublikowanych w latach 2012-2020).</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - populacja: pacjenci z mCRPC; - interwencje: inhibitory PARP stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej;</p>	<p>W opracowaniu omówiono kluczowe wyniki z 14 badań dotyczących zastosowania inhibitorów PARP, w leczeniu pacjentów z mCRPC.</p> <p>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do wnioskowanej interwencji oraz ogólne wnioski z przeglądu.</p> <p><u>Badanie PROpel</u></p> <p>W randomizowanym badaniu III fazy o akronimie PROpel oceniano efekty synergistycznego działania olaparybu stosowanego w skojarzeniu z abirateronem (z prednizonem lub prednizolonem) w porównaniu z placebo stosowanym w skojarzeniu z abirateronem (z prednizonem lub prednizolonem) w populacji pacjentów z mCRPC.</p> <p>W badaniu zaraportowano medianę rPFS wynoszącą 24,8 vs 16,6 miesiąca na korzyść grupy badanej stosującej olaparyb w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, co oznacza 34% zmniejszenie progresji lub zgonu. Dane dotyczące całkowitego czasu przeżycia (OS) nie osiągnęły jeszcze pełnej dojrzałości, ale wydawały się wykazywać tendencję na korzyść grupy badanej (HR=0,86; CI</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>- badania randomizowane II lub III fazy; - punkty końcowe: z zakresu skuteczności klinicznej (ORR, rPFS, OS oraz przeżycie wolne od choroby) i bezpieczeństwa. - badania w języku angielskim lub z dostępnym angielskim tłumaczeniem.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - badania I fazy, opisy przypadków, edytoriale, przeglądy, listy, badania retrospektywne.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Różne inhibitory PARP stosowane w terapii skojarzonej, w tym, olaparyb stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem.</p> <p>Przegląd baz przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PROpel, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Tisseverasinghe i wsp. 2023 [39], dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem we wnioskowanej populacji.</p>	<p>0,66; 1,12; p = 0,29). W obu ramionach częstość występowania mutacji HRR wynosiła około 30%. Profil bezpieczeństwa stosowania terapii skojarzonej wydawał się zgodny z profilami bezpieczeństwa poszczególnych leków. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi odnotowanymi w grupie badanej była niedokrwistość (u 46% pacjentów), podczas gdy zdarzenia niepożądane stopnia nasilenia ≥ 3 (47,2 vs 38,2%) i przerwanie leczenia (13,8 vs 7,8%) występowały częściej w grupie badanej niż kontrolnej, to zgon z powodu zdarzeń niepożądanych występowały z podobną częstością w obu grupach (4,0 vs 4,3%).</p> <p><u>Ogólne wnioski z przeglądu</u> Nadal istnieją kontrowersje co do potrzeby badań genetycznych przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami PARP, jak również optymalnej populacji pacjentów, która odniosłaby największe korzyści ze stosowania tej grupy leków. Inhibitory PARP stanowią istotną opcję w leczeniu mCRPC, a nowe terapie skojarzone z inhibitorami PARP mogą poprawić wyniki we wcześniejszych etapach leczenia raka prostaty.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Yang i wsp. 2023 [41] (ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Omówienie badań III fazy dotyczących zastosowania inhibitorów PARP w skojarzeniu z nowymi lekami hormonalnymi (NHA), w leczeniu I linii mCRPC.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed oraz abstraktów konferencyjnych American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium (ASCO-GU), do marca 2023 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do inhibitorów PARP i populacji; - strona rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - badania w populacji pacjentów z mCRPC, niewyselekcjonowanej pod względem biomarkerów; - interwencja/komparatory: zastosowanie inhibitorów PARP w skojarzeniu z NHA w ramach I linii leczenia mCRPC w porównaniu z NHA; - punkty końcowe: badania oceniające onkologiczne punkty końcowe oraz punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa; - badania: III fazy; - dodatkowo włączano badanie III fazy, będące w toku.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Różne inhibitory PARP, w tym, olaparyb stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem. W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PROpel, wzięte pod uwagę również w</p>	<p>W opracowaniu omówiono kluczowe wyniki 3 zidentyfikowanych opublikowanych badań randomizowanych oraz 1 w toku, dotyczących zastosowania inhibitorów PARP+NHA w leczeniu pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.</p> <p>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do wnioskowanej interwencji oraz ogólne wnioski z przeglądu.</p> <p>W badaniu PROpel oceniano stosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w porównaniu do placebo w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem, w populacji pacjentów z mCRPC. W badaniu dopuszczano wcześniejsze stosowanie docetakselu w leczeniu przerzutowego hormonowrażliwego, przerzutowego raka gruczołu krokowego jak również zaawansowanego miejscowo raka gruczołu krokowego (finalnie 24,5% pacjentów zrekrutowanych do badania stosowało wcześniej docetakselu). Końcowe dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) z badania PROpel wskazują na znaczącą poprawę mediany OS u pacjentów z mCRPC z mutacjami HRR i mutacjami BRCA1/2 otrzymujących olaparyb + abirateron, względem samego abirateronu. Wcześniejsza chemioterapia oparta na taksanach może nie mieć wpływu na skuteczność leczenia skojarzonego.</p> <p><u>Ogólne wnioski z przeglądu</u> W porównaniu z aktualnie stosowanymi standardowymi terapiami, skojarzenie NHA z inhibitorami PARP (olaparybem, niraparybem, talazoparybem) mogłoby zapewnić znaczną poprawę przeżycia w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z mCRPC z mutacjami HRR i BRCA1/2.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>opracowaniu wtórnym Yang i wsp. 2023 [41], dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem we wnioskowanej populacji.</p>	
<p>Posdzich i wsp. 2023 [45] (ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Omówienie badań klinicznych dla zarejestrowanych i współcześnie stosowanych metod leczenia raka gruczołu krokowego.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed oraz Medline.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - badania pierwotne dotyczące zastosowania zarejestrowanych i współcześnie stosowanych opcji terapeutycznych w leczeniu raka gruczołu krokowego. Wybrano schematy leczenia zalecane w wytycznych, a aktualne wytyczne EAU dotyczące raka prostaty posłużyły jako punkt odniesienia.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - nie podano.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Różne opcje terapeutyczne, w tym, olaparyb stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem. W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PROpel, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Posdzich i wsp. 2023 [45], dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem we wnioskowanej populacji.</p>	<p>W opracowaniu nie podano konkretnej liczby włączonych badań.</p> <p>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do wnioskowanej interwencji oraz ogólne wnioski z przeglądu.</p> <p>W badaniu PROpel 796 pacjentów z mCRPC przydzielono losowo do grupy otrzymującej olaparyb + abirateron (N = 399) oraz grupy otrzymującej placebo i abirateronem (N = 397). W analizie pośredniej rPFS był dłuższy w grupie olaparyb + abirateron, niezależnie od statusu HRR (24,8 vs. 16,6 miesiąca; HR = 0,66, 95% CI: 0,54–0,81; p < 0,0001). W analizie pośredniej dane dotyczące OS były niedojrzałe. Na podstawie tych danych badanie BRCA weszło do praktyki klinicznej w mCRPC.</p> <p><u>Ogólne wnioski z przeglądu</u> U pacjentów z mCRPC istnieje wiele nowych opcji terapeutycznych. W ostatnich latach opracowano nowe opcje terapeutyczne, które doprowadziły do poprawy przeżycia po progresji w wyniku chemioterapii. Terapie te obejmują inhibitory sygnalizacji receptora androgenowego, inhibitory PARP i terapię radioliganem Lu-PSMA. Zastosowanie bispecyficzno czynnik angażujący komórki T (BiTE) w tym przypadku jest nowym obiecującym podejściem terapeutycznym, które nie zostało jeszcze uznane za standard leczenia. Rola immunoterapii w leczeniu raka prostaty jest nadal przedmiotem badań.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Przegląd systematyczny z meta-analizą			
<p>Schettini i wsp. 2021 [36]</p> <p>(ocena w skali AMSTAR 2: niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena roli inhibitorów PARP w leczeniu przerzutowych guzów litych, z mutacjami BRCA1/2 i bez tego typu mutacji.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, Cochrane Library i EMBASE do sierpnia 2020 roku (aktualizacja przeszukania w grudniu 2020 roku), z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do nowotworów litych oraz inhibitorów PARP.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - randomizowane badania klinicznej II/III fazy, opublikowane do 31 lipca 2020 roku, dotyczące aktywności/skuteczności inhibitorów PARP, stosowanych w terapii skojarzonej z chemioterapią bądź bez chemioterapii, w leczeniu przerzutowych guzów litych, niezależnie od statusu mutacji BRCA;</p> <p>- skupiono się na ocenie następujących punktów końcowych: PFS, obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OS), oraz OS;</p> <p>- nie stosowano ograniczeń co do języka publikacji.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - badania wczesnych faz.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Różne inhibitory PARP stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej, w tym, olaparyb stosowany w skojarzeniu z abirateronem i</p>	<p>Do przeglądu włączono 29 badań, w tym 8 oceniających zastosowanie inhibitorów PARP w pierwszej linii leczenia i 13 w dalszych liniach leczenia; ogółem 4 z włączonych badań dotyczyły leczenia raka prostaty.</p> <p>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do wnioskowanej interwencji oraz ogólne wnioski z przeglądu.</p> <p><u>Badanie NCT01972217</u></p> <p>- istotnie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu w wyniku zastosowania w grupie badanej olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w porównaniu z grupą kontrolną, przyjmującą placebo w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem; HR=0,65 [95% CI: 0,44; 0,96];</p> <p>- porównywalne prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupą badaną a kontrolną; RR=0,86 [95% CI: 0,42; 1,79];</p> <p>- porównywalne przeżycie całkowite pomiędzy grupą badaną a kontrolną, HR=0,91 [95% CI: 0,60; 1,38].</p> <p><u>Ogólne wnioski z przeglądu</u></p> <p>Zastosowanie inhibitorów PARP w leczeniu guzów litych w porównaniu ze schematami bez inhibitorów PARP wiąże się z</p> <p>- istotną statystycznie poprawą PFS; HR=0,59, 95% CI: 0,51; 0,68, p < 0,001, niezależnie od obecności lub nie mutacji BRCA;</p> <p>- istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie; RR=1,35; 95% CI: 1,16; 1,56, p < 0,001;</p> <p>- istotną statystycznie poprawą OS; HR=0,86, 95% CI: 0,80; 0,92, p < 0,001, niezależnie od statusu mutacji (p=0,57), umiejscowienia guza (p =0,82), linii leczenia (p =0,22), terapii stosowanej w grupie kontrolnej (p=0,21), inhibitora PARP (p=0,30) i fazy badania (p=0,26);</p> <p>- eksploracyjna analiza podgrup wykazała istotną poprawę PFS (HR=0,51, 95% CI: 0,43; 0,60, p < 0,001) w wyniku zastosowania inhibitorów PARP w celu leczenia nowotworów z niedoborem BRCA-t/HRR.</p> <p>Uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność zarejestrowanych inhibitorów PARP w leczeniu guzów litych z mutacjami BRCA1/2, jak również bez mutacji BRCA ale z niedoborem HRR.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>prednizonem lub prednizolonem.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u> - zgodnie z wytycznymi PRISMA, z zastosowaniem modelu efektów stałych lub losowych w zależności od wartości p testu Cochrane Q.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie NCT01972217, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Schettini i wsp. 2021 [36], dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w zbliżonej do wnioskowanej populacji.</p>	
<p>Wu i wsp. 2021 [40] (ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności inhibitorów PARP u pacjentów z mCRPC, w zależności od statusu genetycznego</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, Scopus, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science do sierpnia 2020 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do prostaty oraz inhibitorów PARP.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - badania kliniczne II lub III fazy dotyczące zastosowania inhibitorów PARP w monoterapii lub w terapii skojarzonej, w populacji pacjentów z mCRPC; - badania oceniające następujące punkty końcowe: ORR (definiowana jako obniżenie poziomu PSA o $\geq 50\%$ lub na podstawie kryteriów RECIST) oraz PFS;</p>	<p>Do przeglądu i meta-analizy włączono 9 badań.</p> <p>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do wnioskowanej interwencji oraz ogólne wnioski z przeglądu.</p> <p><u>Badanie PROpel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - istotnie większa szansa braku progresji choroby lub zgonu po 12 miesiącach terapii w wyniku zastosowania w grupie badanej olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w porównaniu z grupą kontrolną, przyjmującą placebo w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem; OR=2,07 [95% CI: 1,04; 4,13] w populacji ogólnej (niewyselekcjonowanej pod względem statusu mutacji BRCA czy HRD); - porównywalna szansa braku progresji choroby lub zgonu po 6 miesiącach terapii pomiędzy grupą badaną a kontrolną; OR=1,95 [95% CI: 0,98; 3,90] w populacji ogólnej (niewyselekcjonowanej pod względem statusu mutacji BRCA czy HRD); - porównywalna szansa uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy grupą badaną a kontrolną; OR=1,26 [95% CI: 0,65; 2,44] w populacji ogólnej (niewyselekcjonowanej pod względem statusu mutacji BRCA czy HRD); - porównywalna szansa braku progresji choroby lub zgonu po 6 miesiącach terapii pomiędzy grupą badaną a kontrolną; OR=4,50 [95% CI: 0,63; 32,29] w populacji z HRD; - porównywalna szansa braku progresji choroby lub zgonu po 12 miesiącach terapii pomiędzy grupą badaną a kontrolną; OR=2,80 [95% CI: 0,46; 16,93] w populacji z HRD; - porównywalna szansa braku progresji choroby lub zgonu po 6 miesiącach terapii pomiędzy grupą badaną

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>- badania opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <p>- badania klinicznej I fazy, opisy przypadków, badania retrospektywne, przeglądy lub badania przedkliniczne, badania jednoramienne w których nie odnieszono się do statusu HRD (niedoboru rekombinacji homologicznej) lub podawano dane jedynie dla pacjentów z mutacjami BRCA lub HRD;;</p> <p>- jeżeli wyniki danego badania były sukcesywnie aktualizowane, wykorzystywano dane z najnowszych publikacji.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>Różne inhibitory PARP stosowane w monoterapii lub terapii skojarzonej, w tym, olaparyb stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u></p> <p>- zgodnie z wytycznymi PRISMA, z zastosowaniem modelu efektów stałych lub losowych w zależności od stopnia heterogeniczności.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie NCT01972217, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Wu i wsp. 2021 [40], dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem</p>	<p>a kontrolną; OR=0,67 [95% CI: 0,15; 2,92] w populacji bez HRD;</p> <p>- porównywalna szansa braku progresji choroby lub zgonu po 12 miesiącach terapii pomiędzy grupą badaną a kontrolną; OR=1,71 [95% CI: 0,44; 6,63] w populacji bez HRD.</p> <p><u>Ogólne wnioski z przeglądu</u></p> <p>Wyniki meta-analizy wskazują, że stosowanie inhibitorów PARP może zapewnić istotną poprawę ORR i PFS u pacjentów z niedoborem rekombinacji homologicznej (HRD) w porównaniu z pacjentami bez HRD. W podgrupie z HRD, pacjenci z mutacją BRCA osiągnęli istotnie wyższy wskaźnik ORR [OR=9,97, 95% CI: 6,08; 16,35] i PFS po 12 miesiącach (OR=3,23, 95% CI: 1,71; 6,10) w porównaniu z pacjentami z BRCA typu dzikiego. Ponadto pacjenci z HRD bez mutacji BRCA mają wyższą szansę na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie inhibitorem PARP w porównaniu z pacjentami bez HRD.</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		w zbliżonej do wnioskowanej populacji.	
<p>Chen i wsp. 2023 [42]</p> <p>(ocena w skali AMSTAR 2: umiarkowana / niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności olaparybu stosowanego w skojarzeniu z różnymi nowymi antyandrogenami, w populacji pacjentów z mCRPC.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ASCO University Meeting od 2010 do marca 2-23 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do prostaty oraz olaparybu.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - randomizowane badania kliniczne, przeprowadzone w populacji pacjentów z mCRPC, w który raportowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych: radiologiczny PFS (rPFS) lub OS; uwzględniano badania dotyczące I lub II linii leczenia.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - publikacje zawierające zduplikowane wyniki lub informacje o słabej jakości; - badania zawierające niewystarczające dane lub niepełne wyniki; - przeglądy, komentarze, listy lub opisy przypadków.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Olaparyb, w tym, olaparyb</p>	<p>Do przeglądu i meta-analizy włączono 4 badania.</p> <p>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do wnioskowanej interwencji oraz ogólne wnioski z przeglądu.</p> <p><u>Badanie PROpel</u> - w opracowaniu przedstawiono wyniki badania PROpel, które uwzględniono w meta-analizie sieciowej które omówiono w zasadniczej części analizy klinicznej.</p> <p><u>Ogólne wnioski z przeglądu</u> Wyniki meta-analizy sieciowej wskazują, że czas przeżycia wolny od progresji radiograficznej (rPFS) był istotnie krótszy u pacjentów otrzymujących apalutamid w skojarzeniu z abirateronem w porównaniu z olaparybem (HR=1,43; 95% CI, 1,06-1,93). rPFS był podobny w przypadku olaparybu w skojarzeniu z abirateronem w porównaniu z olaparybem (HR=1,35; 95% CI, 0,99-1,84); podobnie nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem względem apalutamidu w skojarzeniu z abirateronem (HR=1,06; 95% CI, 0,83-1,35). Ponadto nie było istotnej różnicy pomiędzy trzema interwencjami w zakresie OS. Jednak olaparyb cechował się najwyższym prawdopodobieństwem bycia preferowaną metodą leczenia w zakresie rPFS i OS.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u> - meta-analiza sieciowa Bayesowska, z zastosowaniem modelu efektów stałych.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PROpel, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Chen i wsp. 2023 [42], dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem we wnioskowanej populacji. 8</p>	
<p>Bowling i wsp. 2023 [43] (ocena w skali AMSTAR 2: niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przegląd dowodów dotyczących toksyczności hematologicznej, w tym niedokrwistości, trombocytopenii i neutropenii, podczas stosowania inhibitorów PARP u pacjentów z rakiem prostaty</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, EMBASE, Ovid All EBM reviews - Cochrane maja 2023 roku, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do raka prostaty oraz inhibitorów PARP; - dodatkowo przeanalizowano referencje artykułów.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - populacja: pacjenci z rakiem prostaty; - interwencja: inhibitory PARP; - komparator: placebo lub brak zastosowania inhibitora PARP; - punkty końcowe: toksyczność hematologiczna, w tym anemia, trombocytopenia i/lub neutropenia' - badania: opublikowane badania RCT II lub III fazy.</p>	<p>Do przeglądu i meta-analizy włączono 8 badań.</p> <p>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono dane odnoszące się do wnioskowanej interwencji oraz ogólne wnioski z przeglądu.</p> <p><u>Badanie PROpel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ryzyko wystąpienia anemii było istotnie wyższe dla zastosowania olaparybu+abirateronu vs placebo+abirateronu (RR=2,80; 95% CI: 2,19; 3,58]); - ryzyko wystąpienia anemii o wysokim stopniu nasilenia było istotnie wyższe dla zastosowania olaparybu+abirateronu vs placebo+abirateronu (RR=4,59; 95% CI: 2,56; 8,23]); <p><u>Badanie NCT01972217</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ryzyko wystąpienia anemii było istotnie wyższe dla zastosowania olaparybu+abirateronu vs placebo+abirateronu (RR=22,00; 95% CI: 3,05;158,84]); - ryzyko wystąpienia anemii o wysokim stopniu nasilenia było istotnie wyższe dla zastosowania olaparybu+abirateronu vs placebo+abirateronu (RR=31,00; 95% CI: 1,89; 508,33]); - ryzyko wystąpienia neutropenii było porównywalne dla zastosowania olaparybu+abirateronu vs placebo+abirateronu (RR=317,00; 95% CI: 1,00; 289,05]); - ryzyko wystąpienia neutropenii o wysokim stopniu nasilenia było porównywalne dla zastosowania olaparybu+abirateronu vs placebo+abirateronu (RR=3,00; 95% CI: 0,12;72,42]); <p><u>Ogólne wnioski z przeglądu</u></p> <p>W porównaniu z placebo i/lub innymi terapiami innymi niż PARP, stosowanie inhibitorów PARP wiązało się ze</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - badania RCT I fazy, badania nierandomizowane, opisy przypadków, badania retrospektywne, przeglądy, badania kliniczno-kontrolne, badania przekrojowe, abstrakty, książki, edytoriale, badania w których zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej stosowano inhibitor PARP; - inne publikacje niespełniające kryteriów włączenia.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Inhibitory PARP, w tym, olaparyb stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u> - meta-analiza z zastosowaniem modelu efektów stałych lub losowych, w zależności od wyniku testu heterogeniczności..</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PROpel oraz NCT01972217, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Bowling i wsp. 2023 [43], dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem we wnioskowanej populacji.</p>	<p>zwiększonym ryzykiem niedokrwistości dowolnego stopnia nasilenia (RR=3,37; 95% CI, 2,37–4,79; p < 0,00001), trombocytopenii (RR=4,54; 95% CI, 1,97–10,44; p = 0,0004) i neutropenii (RR=3,11; 95% CI, 1,60–6,03; p = 0,0008). Ryzyko niedokrwistości wysokiego stopnia nasilenia (RR=6,94; 95% CI, 4,06–11,86; p < 0,00001) i małopłytkowości (RR=5,52; 95% CI, 2,80–10,88; p < 0,00001) było również istotnie statystycznie wyższe w wyniku zastosowania inhibitorów PARP, podczas gdy ryzyko wystąpienia neutropenii o wysokim stopniu nasilenia (RR=3,63; 95% CI, 0,77–17,23; p = 0,10) było porównywalne względem braku zastosowania inhibitorów PARP.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Fallara i wsp. 2023 [44] (ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Przegląd systematyczny i meta-analiza sieciowa quasi-indywidualnych danych pacjentów z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych dotyczących leczenia hormonalnego pierwszego rzutu w leczeniu mCRPC.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - autorzy opracowania deklarują, że przeprowadzili przegląd systematyczny zgodnie z wytycznymi PRISMA, jednakże nie podali żadnych informacji dotyczących przeszukania baz.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - brak danych, ale włączono badania RCT dotyczące leczenia pierwszej linii pacjentów z mCRPC, dotyczące porównania NHA (abirateronu, enzalutamidu) względem inhibitora PARP.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - brak danych.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> NHA i inhibitory PARP, w tym, olaparyb stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u> - meta-analiza sieciowa.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PROpel, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Fallara i wsp. 2023 [43], dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem we wnioskowanej populacji.</p>	<p>Do przeglądu i meta-analizy włączono 3 badania RCT: PROpel, PREVAIL oraz COU-AA-302.</p> <p>Meta-analizę przeprowadzono dla ramienia kontrolnego z badania PROpel, PREVAIL (enzalutamid) i COU-AA-302 (abirateron). Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS zrekonstruowano cyfrowo i obliczono różnice w ograniczonym średnim czasie przeżycia (ΔRMST; ang. differences in restricted mean survival time). Terapia skojarzona z olaparybem zapewniła dłuższy PFS (24-miesięczny ΔRMST 1,5 miesiąca, 95% CI 0,6–2,4) w porównaniu z samymi NHA. Jednakże brak dojrzałych danych dotyczących całkowitego przeżycia, wyższy odsetek powikłań i wyższe koszty opieki zdrowotnej stanowią ograniczenia terapii skojarzonej.</p> <p>(ΔRMST; ang. differences in restricted mean survival time). Nie było dostępnych finalnych wyników z zakresu OS z badania PROpel w momencie publikacji opracowania.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Luo i wsp. 2023 [46]</p> <p>(ocena w skali AMSTAR 2: umiarkowana / niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Kompleksowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem u pacjentów z mCRPC.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, EMBASE, Cochrane Library z zastosowaniem słów kluczowych dla olaparybu, raka prostaty i badań RCT do kwietnia 2023 roku; - dodatkowo przeszukano powiązane z tematem przeglądy, w celu identyfikacji badań spełniających kryteria włączenia.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - populacja: dorośli pacjenci z mCRPC; - interwencja: zastosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem; - komparator: placebo lub inna aktywna terapia; - punkty końcowe: rPFS, OS, czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej; czas do drugiej progresji choroby lub zgonu, potwierdzona odpowiedź na leczenie w oparciu o poziom PSA, obiektywna odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane; - badania: badanie RCT II lub III fazy.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - badania RCT I fazy, listy, komentarze, przeglądu lub meta-analizy, badania z niewystarczającą liczbą danych czy odpowiednią grupą kontrolną, duplikaty.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u></p>	<p>Do przeglądu i meta-analizy włączono 2 badania RCT: PROpel oraz NCT01972217.</p> <p>Wyniki meta-analizy obu badań: Zastosowanie olaparybu w skojarzeniu z abirateronem, względem zastosowania samego abirateronu (wraz z placebo) w populacji dorosłych pacjentów z mCRPC wiązało się z- istotnie statystycznie: - dłuższym rPFS (RR=0,66, 95% CI: 0,55; 0,79); - dłuższym czasem do drugiej progresji lub zgonu (PFS2: HR=0,72, 95 % CI: 0,56; 0,93); - dłuższym czasem do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (TFST: HR=0,75, 95% CI: 0,63; 0,89); - dłuższym czasem do drugiej kolejnej terapii lub zgonu (TSST: HR=0,73, 95%: CI 0,58; 0,93); - większą szansą na uzyskanie odpowiedzi na leczenie określonej na podstawie poziomu antygenu specyficznego dla prostaty (PSA) (RR=1,14, 95% CI: 1,05; 1,24).</p> <p>Nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego (OS: HR=0,87; 95% CI: 0,70; 1,09), odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR: RR= 0,97; 95% CI: 0,70; 1,33).</p> <p>Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupach otrzymujących olaparyb + abirateron były niedokrwistość, zmęczenie lub osłabienie, nudności i biegunka. Nie stwierdzono istotnych statystycznych różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem i niedokrwistości pomiędzy grupami leczonymi a grupami kontrolnymi (zdarzenia niepożądane ogółem: RR=1,07, 95% CI: 0,94; 1,22, p = 0,283; niedokrwistość: RR=6,26, 95% CI: 0,82; 48,02, p = 0,078).</p> <p>Zmęczenie lub osłabienie, nudności i biegunka występowały częściej w grupie otrzymującej skojarzenie olaparybu i abirateronu niż w grupie leczonej abirateronem (zmęczenie lub osłabienie: RR=1,36, 95% CI: 1,13; 1,64, p = 0,001; nudności: RR=2,12, 95% CI: 1,63; 2,76, p < 0,01; biegunka: RR=1,77, 95% CI: 1,25; 2,49, p = 0,001). W przypadku zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub wyższego częstość występowania niedokrwistości była istotnie statystycznie wyższa w grupie leczonej olaparybem+ abirateronem (RR=7,47, 95% CI: 1,36; 40,88, p = 0,02). Nie zaobserwowano jednak istotnych różnic w występowaniu innych zdarzeń niepożądanych pomiędzy obiema grupami (wszystkie zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia nasilenia: RR=1,07, 95% CI: 0,94; 1,22, p = 0,283; zmęczenie lub osłabienie: RR=1,62, 95% CI: 0,68; 3,87, p = 0,28; nudności: RR=0,67, 95% CI: 0,11; 4,07, p = 0,663 i biegunka=RR 1,34, 95% CI: 0,17; 10,63, p = 0,779)</p> <p>Olaparyb stosowany w połączeniu z abirateronem jest skuteczny u pacjentów z mCRPC. Jednakże terapia skojarzona wiąże się wyższym ryzykiem niektórych działań niepożądanych w porównaniu z monoterapią abirateronem.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>Olaparyb w skojarzeniu z abirateronem.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u> - meta-analiza z zastosowaniem modelu efektów losowych.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PROpel oraz badanie NCT01972217, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Luo i wsp. 2023 [46], dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem we wnioskowanej populacji.</p>	
<p>Maiorano i wsp. 2023 [47] (ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena toksyczności hematologicznej inhibitorów PARP w leczeniu pacjentów z mCRPC</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane z zastosowaniem słów kluczowych dla inhibitorów PARP i raka prostaty i badań RCT do czerwca 2023 roku; - strony konferencji naukowych pod auspicjami ASCO i ESMO; - dodatkowo przeszukano powiązane z tematem przeglądu, w celu identyfikacji badań spełniających kryteria włączenia.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - prospektywne badania kliniczne II i III fazy, przeprowadzone w populacji pacjentów z mCRPC, oceniające zastosowanie inhibitorów PARP (olaparybu, niraparybu, rukaparybu, talazoparybu), w których raportowano punkty końcowe związane z</p>	<p>Do przeglądu i meta-analizy włączono 11 badań fazy II/II, w których stosowano olaparyb, niraparyb, rukaparyb i talazoparyb w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami działającymi na receptory androgenowe.</p> <p>Wyniki dla badań PROpel i NCT01972217 Stosowanie olaparybu +abirateronu w porównaniu z abirateronem, w populacji pacjentów z mCRPC wiązało się z istotnie statystycznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ryzyka anemii o dowolnym stopniu nasilenia w badaniu PROpel (RR=2,80, 95% CI: 2,19; 3,58) - neutropenii o dowolnym stopniu nasilenia w badaniu NCT01972217 (RR=10,00, 95% CI: 1,31; 76,08) - ryzyka anemii o ≥ 3 stopniu nasilenia w badaniu PROpel (RR=4,59; 95% CI: 2,56; 8,23) i badaniu NCT01972217 (RR=31,00; 95% CI: 1,89; 508,33) <p>Stosowanie olaparybu +abirateronu w porównaniu z abirateronem, w populacji pacjentów z mCRPC wiązało się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ryzyka anemii o dowolnym stopniu nasilenia w badaniu NCT01972217 (RR=7,00, 95% CI: 0,88; 55,44); - ryzyka trombocytopenii o dowolnym stopniu nasilenia w badaniu w badaniu NCT01972217 (RR=1,00, 95% CI: 0,06; 15,68) - ryzyka trombocytopenii o ≥ 3 stopniu nasilenia w badaniu NCT01972217 (RR=3,00; 95% CI: 0,12; 72,42). <p>Ogólne wnioski z przeglądu: Do najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia jak i o ≥ 3 stopniu nasilenia w trakcie stosowania inhibitorów PARP należała niedokrwistość (38,6%; \geqstopnia nasilenia: 24,9%). Podawanie inhibitorów PARP znacząco zwiększało ryzyko rozwoju wszystkich stopni niedokrwistości (RR = 2,44), neutropenii (RR = 3,15) i trombocytopenii (RR = 4,66) w porównaniu z pacjentami niestosującymi inhibitorów PARP. Podobnie, stwierdzono istotny wzrost ryzyka niedokrwistości ≥ 3 stopnia</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>toksycznością hematologiczną, w tym anemią, neutropenią, trombocytopenią;</p> <p>- publikacje w języku angielskim.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u></p> <p>- przeglądy, komentarze, listy, opinie, badania przedkliniczne, opisy przypadków i badania, w których nie raportowano zdefiniowanych punktów końcowych i/lub z liczbą pacjentów <10.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>Inhibitory PARP, w tym olaparyb w skojarzeniu z abirateronem.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u></p> <p>- meta-analiza z zastosowaniem modelu efektów losowych lub stałych, w zależności od wyniku testu heterogeniczności.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PROpel oraz badanie NCT01972217, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Maiorano i wsp. 2023 [47], dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem we wnioskowanej populacji.</p>	<p>nasilenia (RR = 5,73) i trombocytopenii (RR = 5,44) oraz nieistotny wzrost ryzyka neutropenii (RR = 3,41).</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Liu i wsp. 2023 [48] (ocena w skali AMSTAR 2: niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności różnych schematów leczenia mCRPC.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, Cochrane Library (CENTRAL), Web of science, EMBASE, z zastosowaniem słów kluczowych dla różnych opcji leczenia oraz raka prostaty do maja 2023 roku; - dodatkowo przeszukano powiązane z tematem przeglądu, w celu identyfikacji badań spełniających kryteria włączenia.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - badania przeprowadzone w populacji pacjentów z mCRPC, w których pacjenci byli leczeni jednym z następujących leków w monoterapii lub w terapii skojarzonej: abirateronem, enzalutamidem, olaparybem, docetakselem, kabazytakselem, DCVAS, ipatasertybem, karboplatyną, kapiwasertybem, kabozantynibem, ipilimumabem, atezolizumabem, tivantinibem, rukaparybem, bupralisybem, orteronelem; - badania, w których oceniano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych: OS, PFS lub rPFS; - badania RCT; - publikacje w języku angielskim.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - badania obserwacyjne, abstrakty konferencyjne, przeglądy lub listy, badania niemożliwe do przeanalizowania, badania dotyczące porównania klas leków, badania</p>	<p>Do przeglądu i meta-analizy włączono 29 badań RCT, oceniających łącznie zastosowanie 16 interwencji w leczeniu mCRPC.</p> <p>Wyniki dla porównania olaparyb+abirateron (+prednizon) [2 badania] vs abirateron lub enzalutamid (+prednizon)</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotnie statystycznie lepszy rPFS po 3 miesiącach (OR = 2,54, 95% CI: 1,14; 5,63), 6 miesiącach (OR = 2,25, 95% CI: 1,16; 4,38), 12 miesiącach (OR = 1,98, 95% CI: 1,1; 3,56); - istotnie statystycznie lepszy OS po 24 miesiącach (OR = 6,12, 95% CI: 2,14; 17,52). <p>Ogólne wnioski z przeglądu: Chempretarget ((kapiwasertyb lub kabozantynib) + docetaksel + prednizon)) i inhibitory PARP (olaparyb lub rukaparyb) okazały się interwencjami, które znacząco poprawiły wyniki przeżycia w porównaniu z leczeniem pierwszego rzutu u pacjentów z mCRPC. Zastosowanie chempretarget wiązało się z lepszym przeżyciem całkowitym począwszy od 12. miesiąca, podczas gdy inhibitory PARP wykazały wyraźną przewagę w zakresie przeżycia wolnego od progresji w przedziale 3–18 miesięcy.</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>opublikowane w języku innym niż angielski.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Różne opcje terapeutyczne, w tym olaparyb w skojarzeniu z abirateronem.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u> - meta-analiza sieciowa Bayesowska, z zastosowaniem modelu efektów losowych lub stałych, w zależności od wyniku testu heterogeniczności.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie NCT01972217, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Liu i wsp. 2023 [48], dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem we wnioskowanej populacji.</p>	
<p>Warli i wsp. 2023 [49] (ocena w skali AMSTAR 2: umiarkowana /niska)</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematów zawierających olaparyb w populacji pacjentów z mCRPC.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> - PubMed, ScienceDirect, Cochrane review, z zastosowaniem słów kluczowych dla olaparybu/inhibitora PARP oraz raka prostaty do października 2022 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od przeglądu:</u> - badania II/III fazy, dotyczące zastosowania olaparybu w skojarzeniu z leczeniem anty-hormonalnym w porównaniu do braku zastosowania olaparybu, przeprowadzone w populacji pacjentów z mCRPC,</p>	<p>Do przeglądu i meta-analizy włączono 3 badania RCT: PROpel, PROFOUND [błędnie opisane jako oceniające w jednym ramieniu stosowanie olaparybu+abirateronu] oraz NCT01972217.</p> <p><u>Wyniki meta-analizy:</u> Wyniki meta-analizy wskazują, że wprowadzenie olaparybu do schematów leczenia mCRPC znacząco poprawiło PFS (HR=0,59; 95% CI: 0,48 ; 0,73; p <0,05), a wyniki były najlepsze w przypadku subpopulacji z mutacjami genów związanych z naprawą DNA drogą rekombinacji homologicznej (HRR) i mutacji genu ataksja-teleangiektazja (ATM) (HR=0,43; 95% CI: 0,30; 0,62; p<0,05). Ponadto podobne wyniki zaobserwowano w analizie OS (HR=0,81; 95% CI: 0,67; 0,99); P < 0,05), mimo że u pacjentów stosujących olaparyb wykazano wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych przy nieistotnej różnicy w zakresie śmiertelności.</p> <p>Ogólnie rzecz biorąc, dodanie olaparybu do schematu leczenia zwiększało ryzyko wystąpienia zarówno hematologicznych jak i niektórych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w tym niedokrwistości dowolnego stopnia nasilenia (RR=3,16, 95% CI: 2,06; 4,84) jak i ≥ 3 nasilenia (RR= 4,64; 95% CI: 2,96; 7,28). Wykazano także istotne zwiększenie częstości występowania nudności, zmniejszenia apetytu i biegunki w wyniku zastosowania olaparybu (wartość RR > 2,0, wartość p dla wszystkich wymienionych</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>- badania, w których oceniano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych: OS i/lub PFS lub rPFS.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia badań:</u> - badania populacyjne.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> Olaparyb, w tym olaparyb w skojarzeniu z abirateronem.</p> <p><u>Metodyka meta-analizy:</u> - meta-analiza z zastosowaniem modelu efektów losowych lub stałych, w zależności od wyniku testu heterogeniczności.</p> <p>W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PROpel oraz NCT01972217, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Warli i wsp. 2023 [49], dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem we wnioskowanej populacji.</p>	<p>zdarzeń <0,05). Wśród zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia wymiotów w wyniku zastosowania olaparybu (RR=5,92; 95% CI: 1,77; 19,82).</p>

CI – przedział ufności; CRPC – rak gruczołu krokowego oporny na kastrację; HR – hazard względny; mCRPC – przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację; PFS – przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby, HRD – niedobór rekombinacji homologicznej; HRR – naprawa DNA drogą rekombinacji homologicznej; OS – przeżycie całkowite; OR – iloraz szans; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie; PARP – polimeraza-(poli-ADP)-rybozy, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu; PrFS – przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby lub zgonu; RR – ryzyko względne.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.

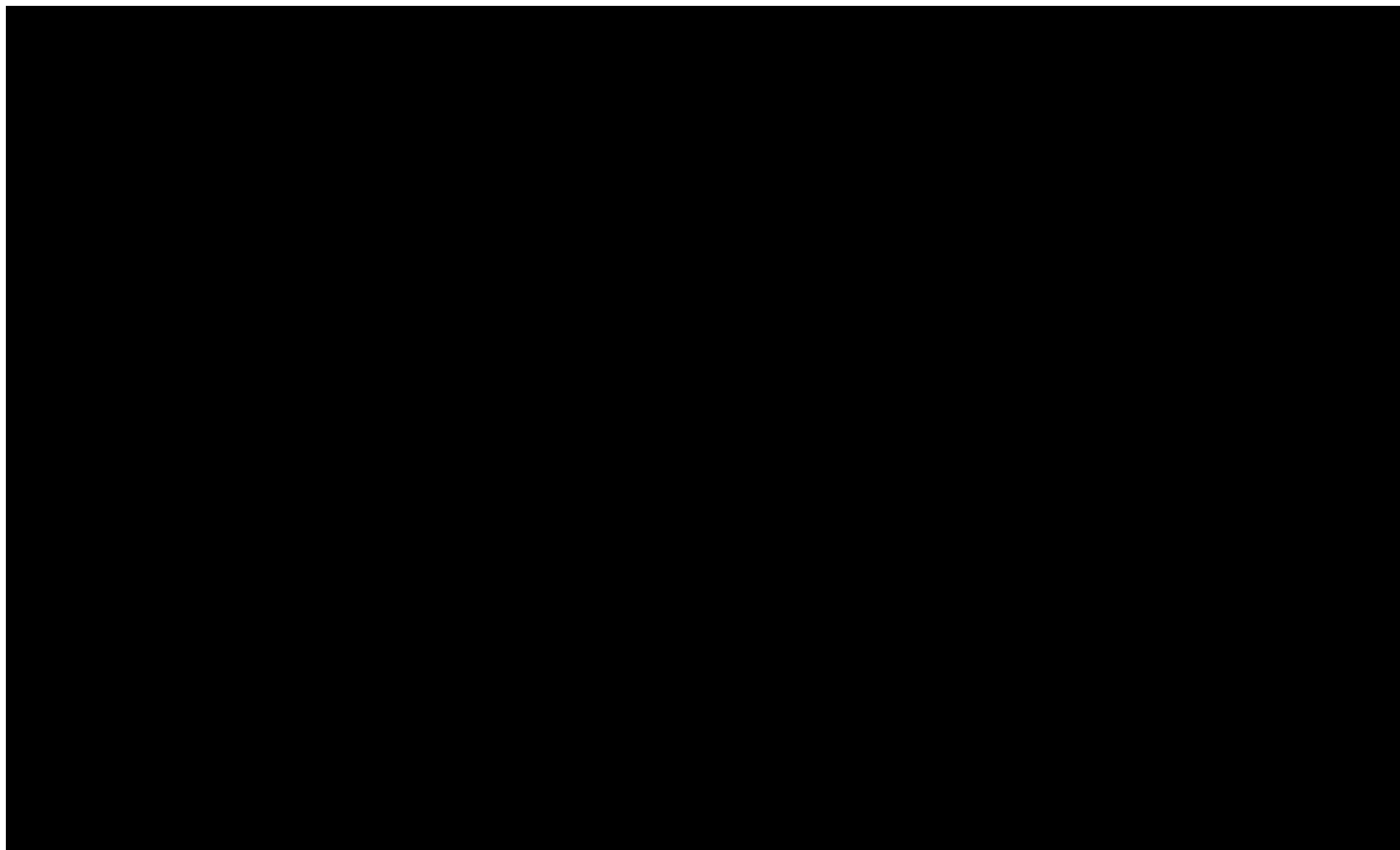


15.9. DODATKOWE DANE DO PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO LANG 2023 I META-ANALIZY SIECIOWEJ CHEN i wsp. 2023

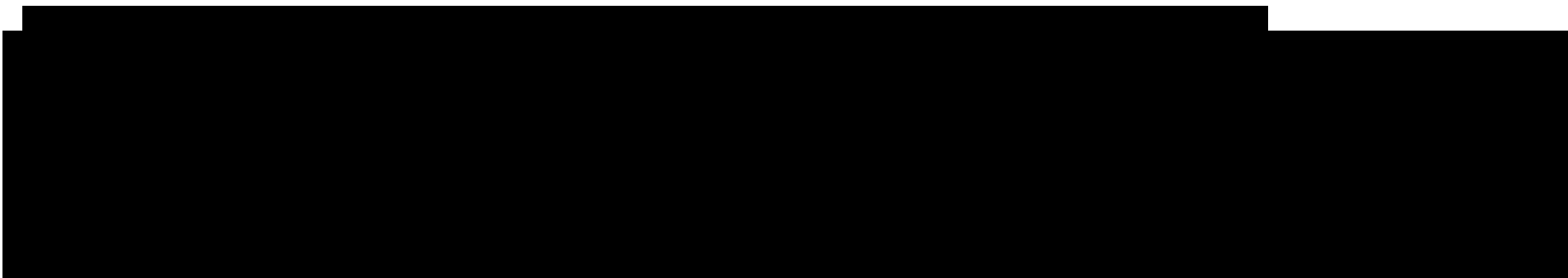
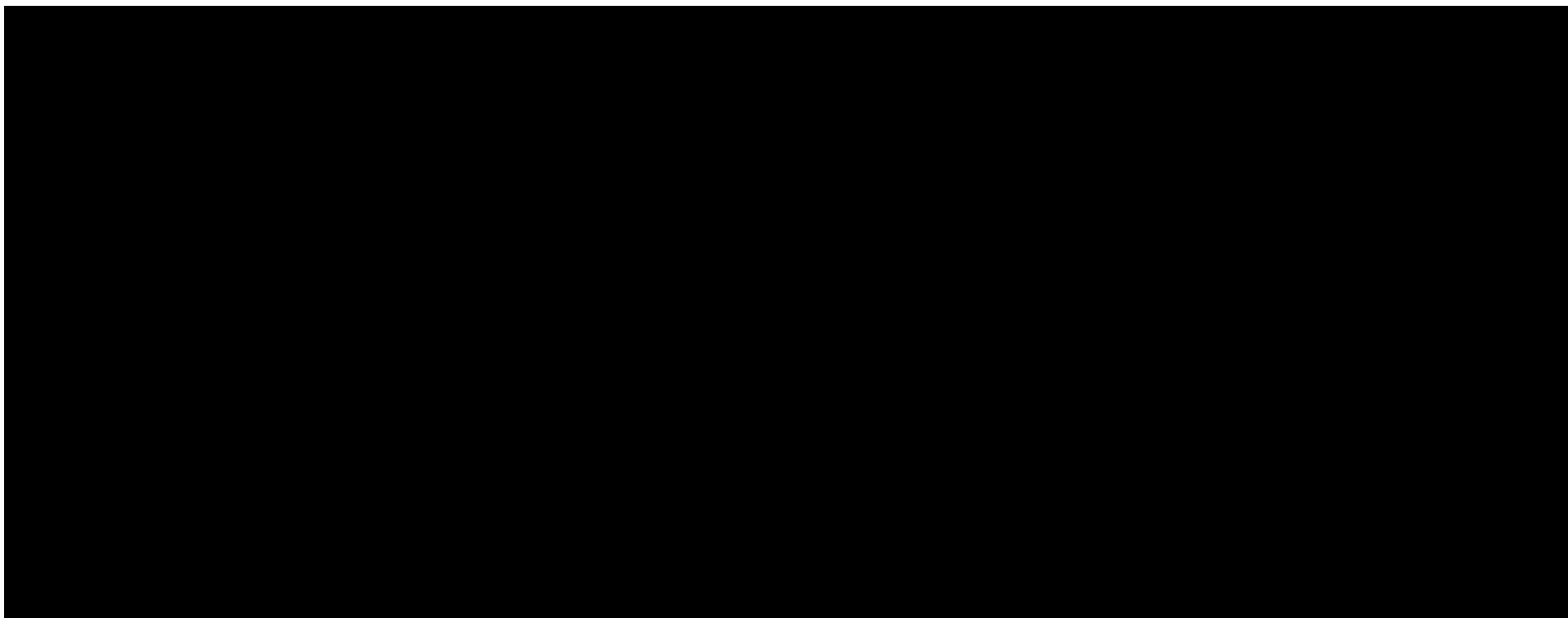
15.9.1. KLUCZOWE INFORMACJE I CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA PACJENTÓW Z BADAŃ WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU LANG 2023



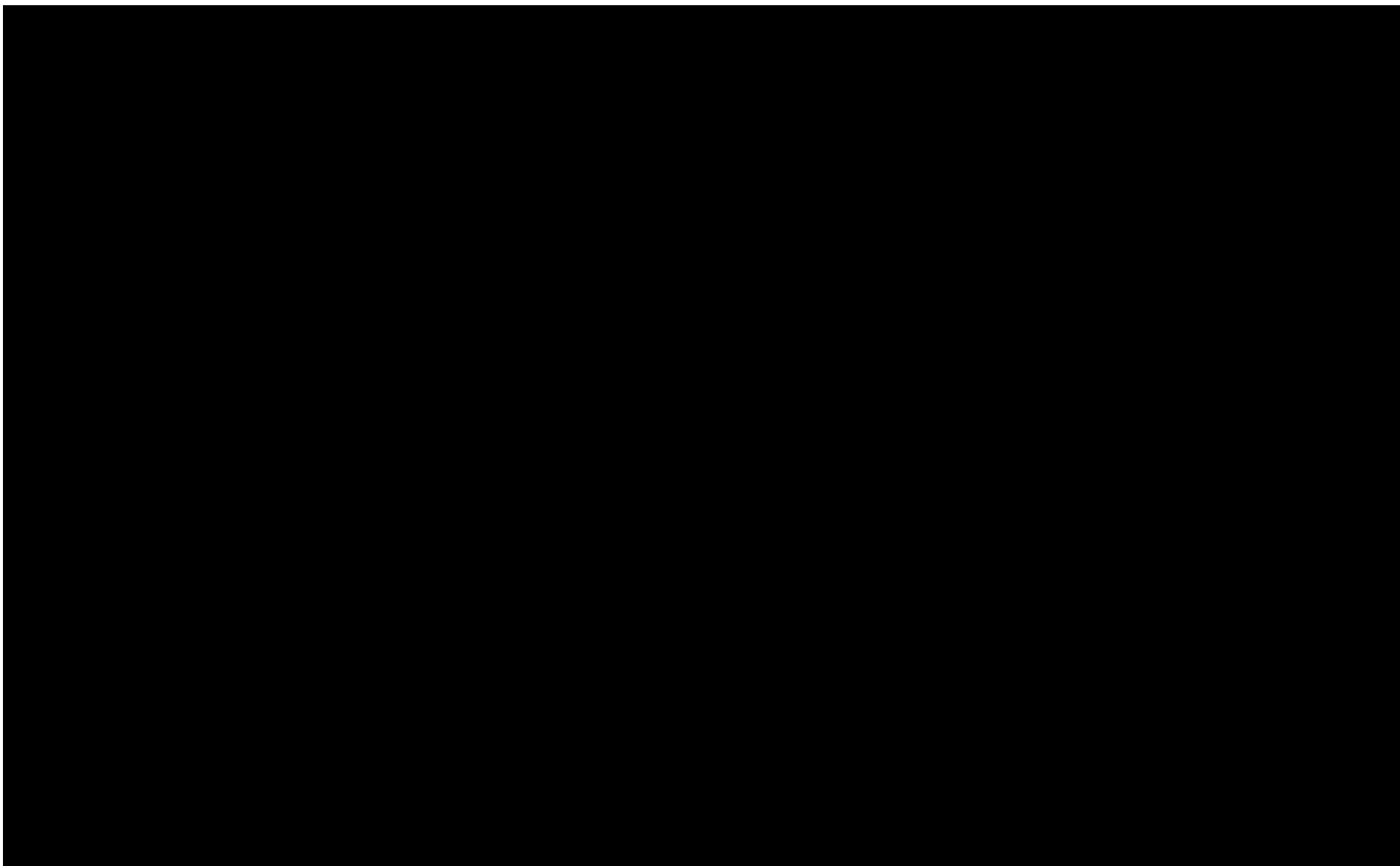
Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



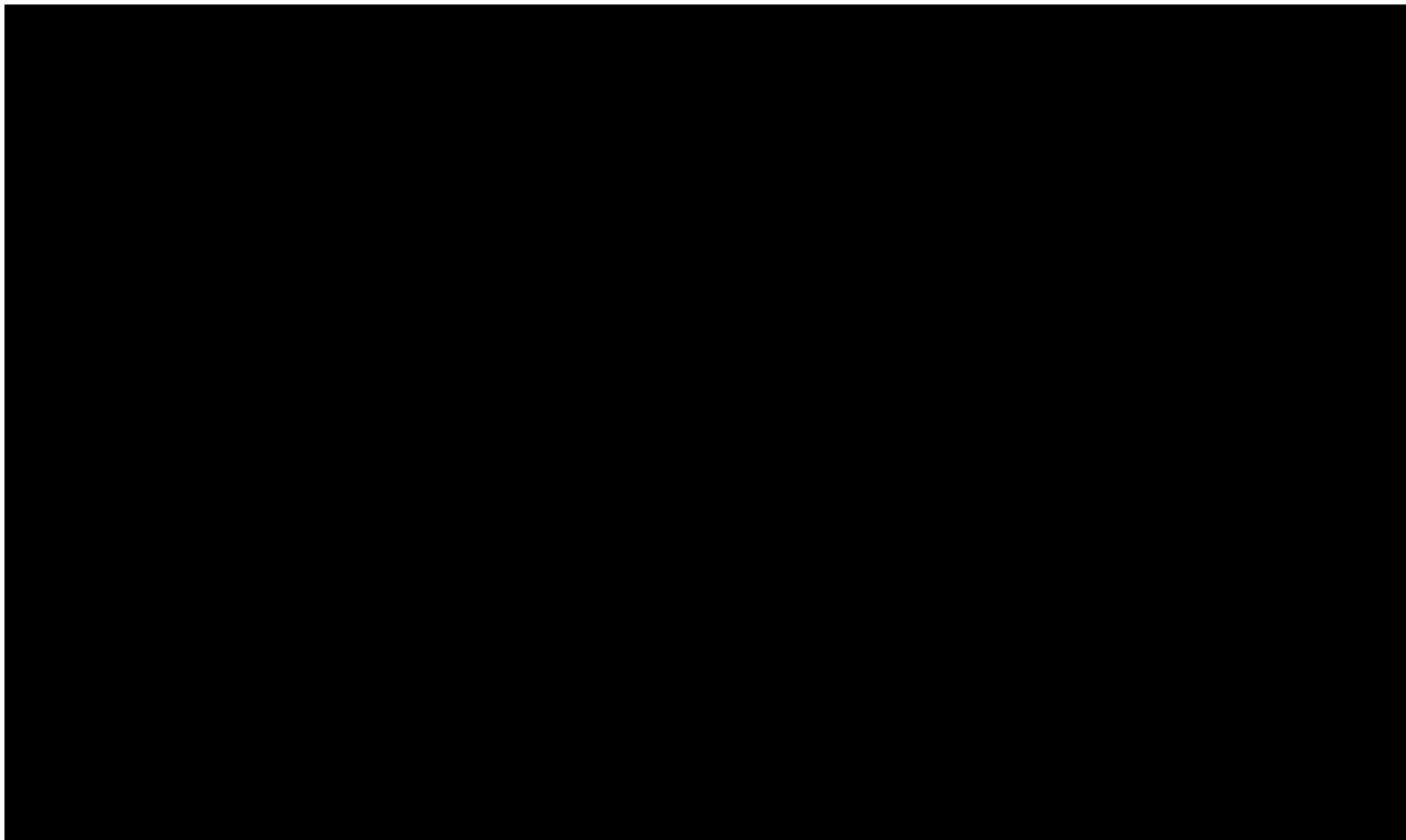
Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



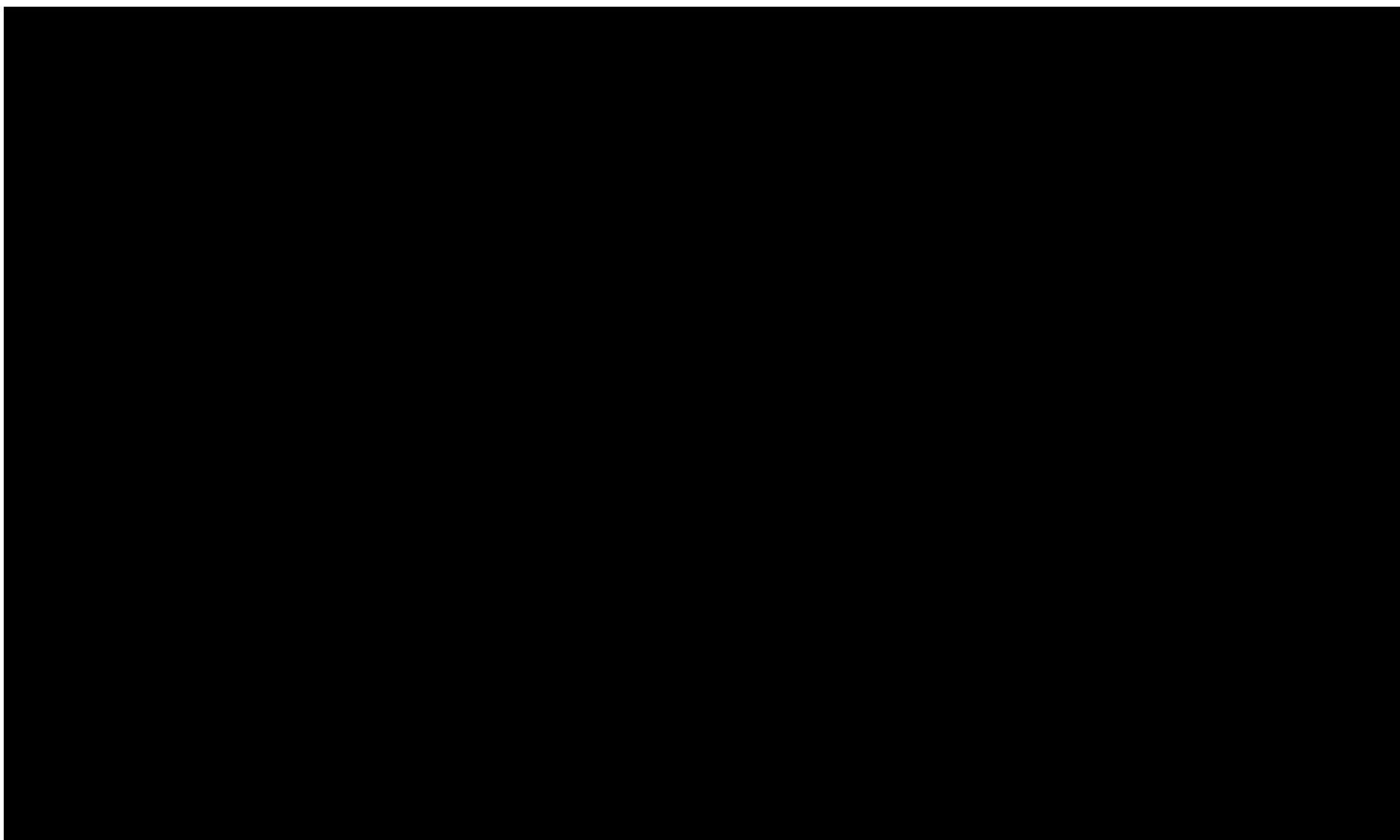
Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



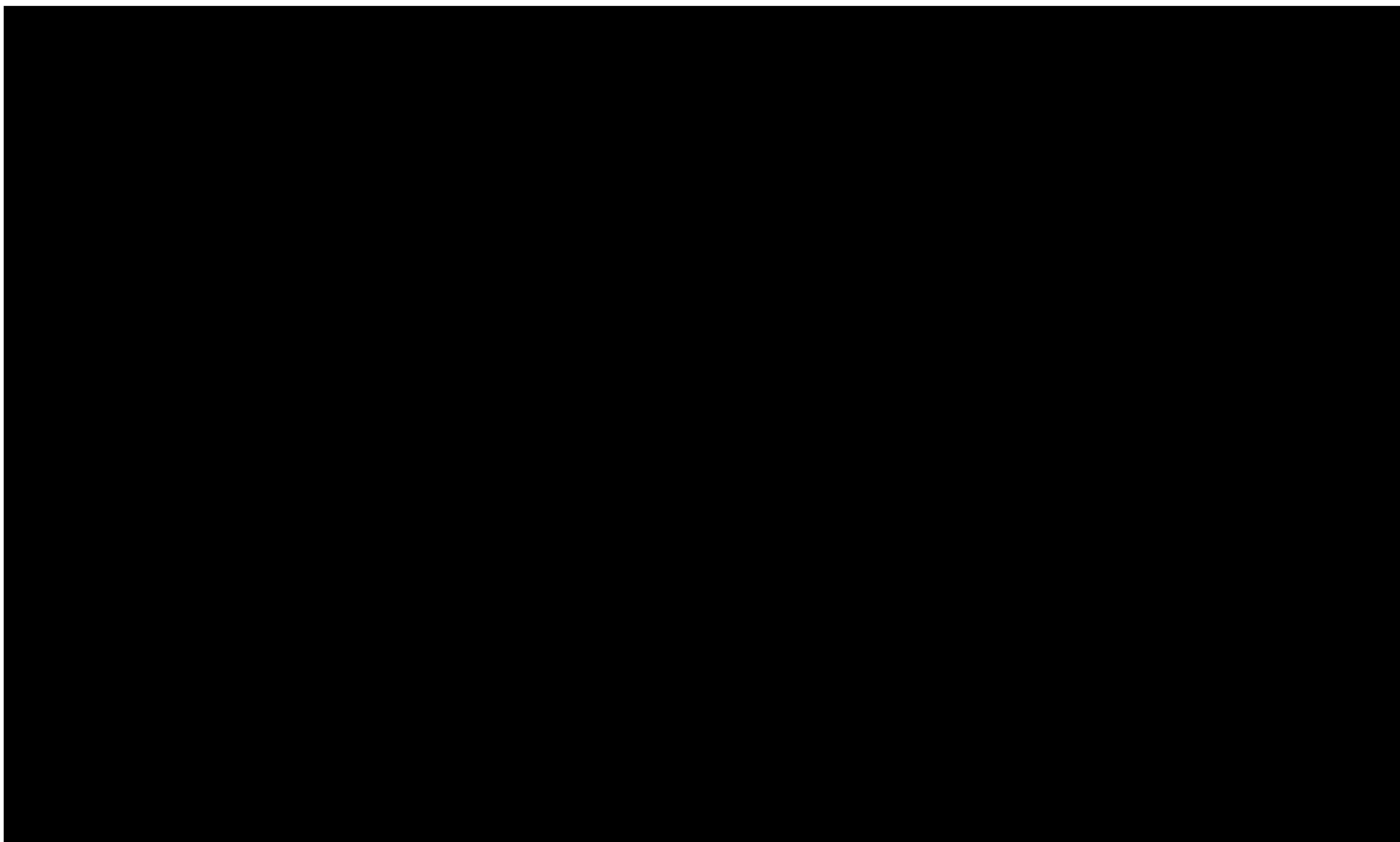
Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



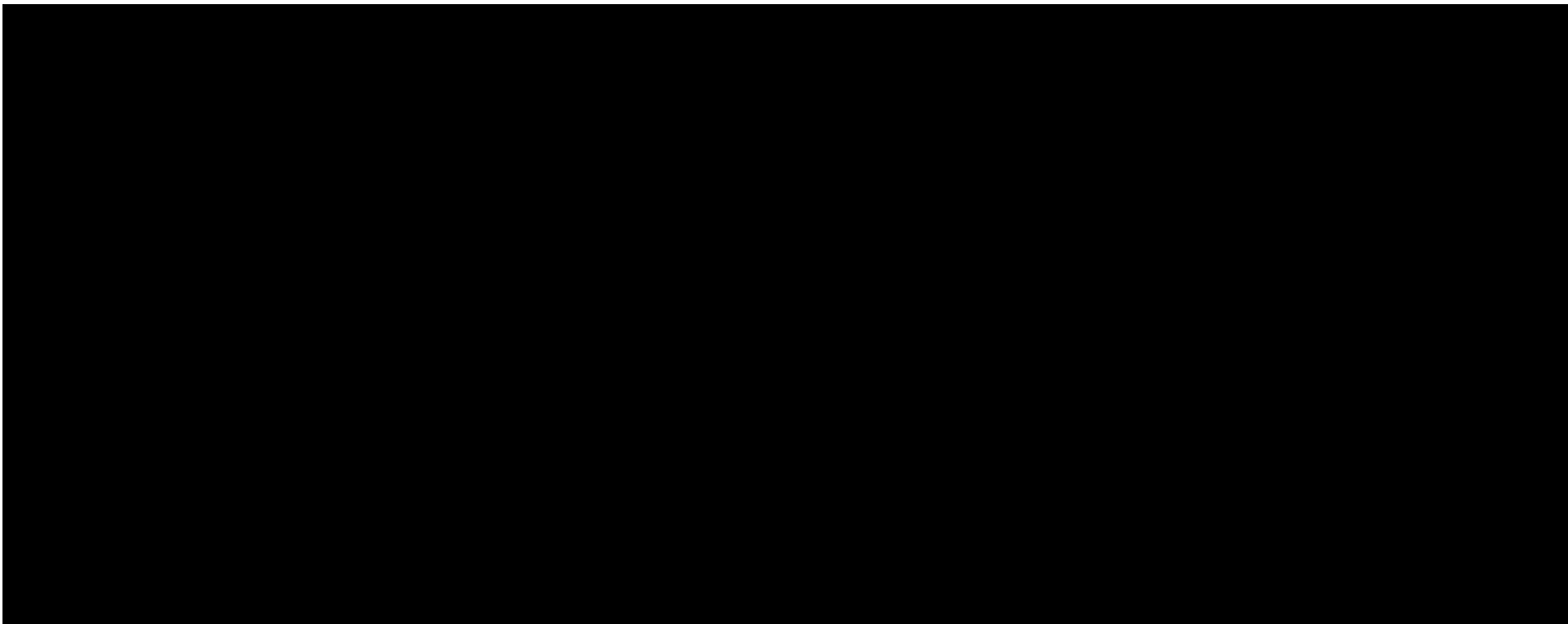
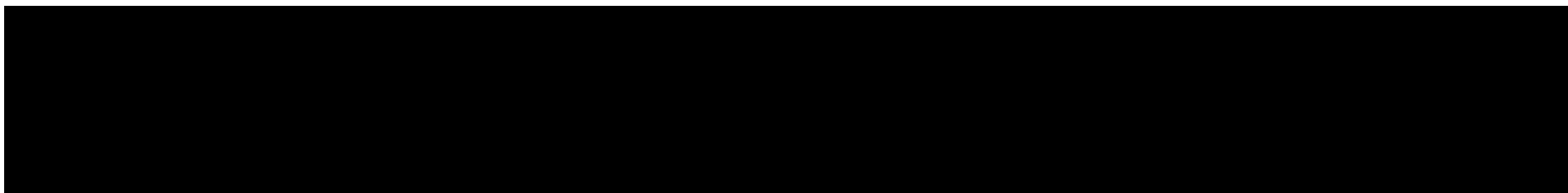
Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



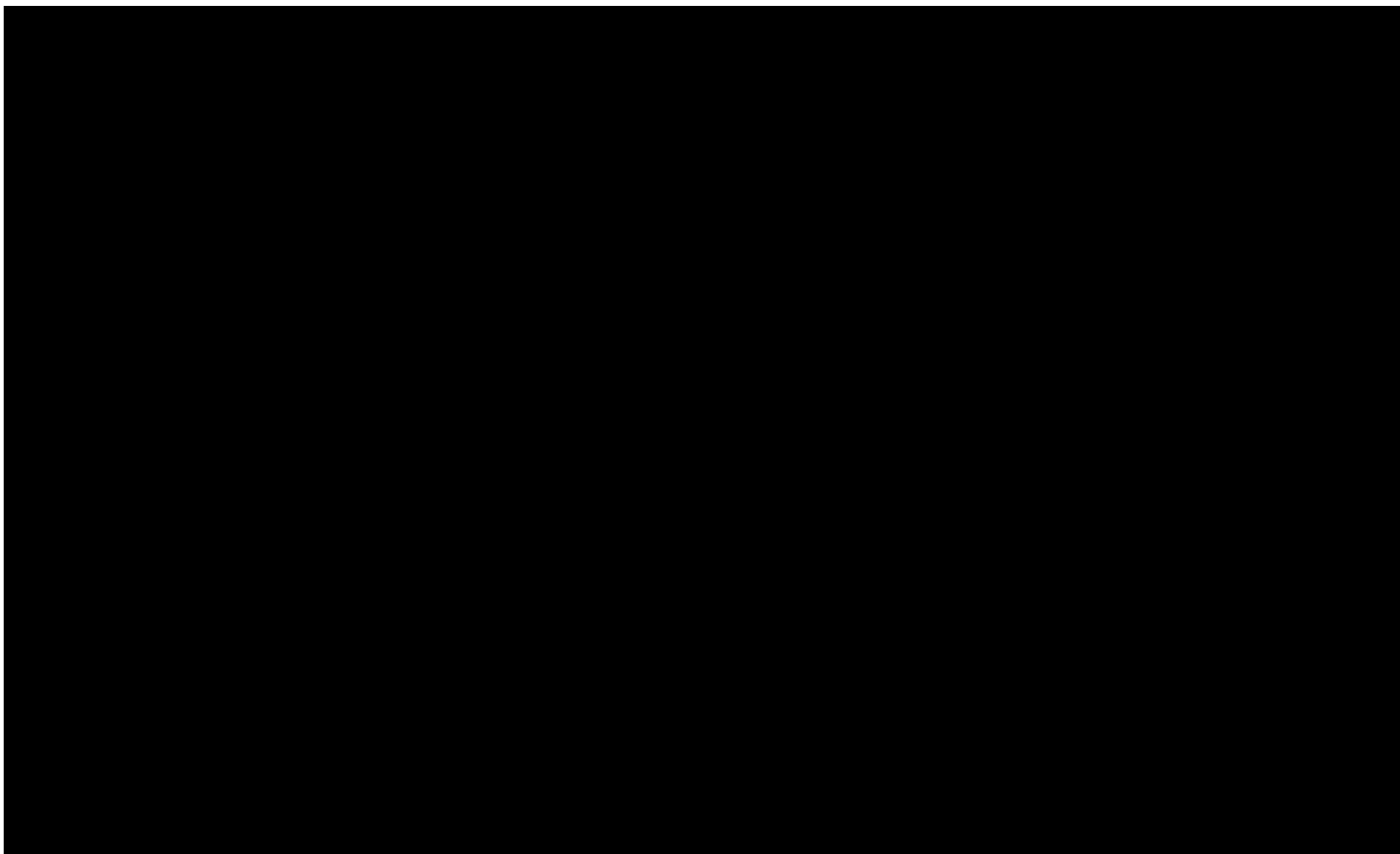
Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



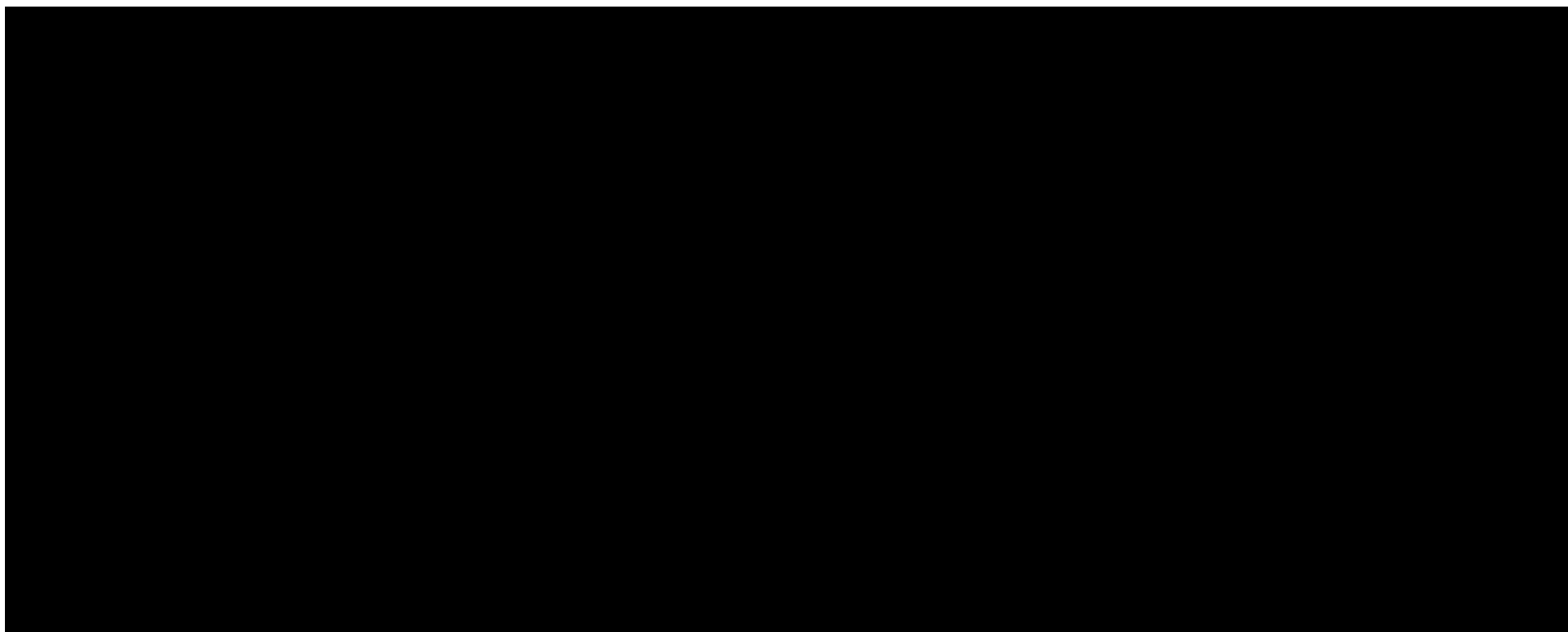
Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.10. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAN KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 69. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie Badanie PROpel [1]-[20].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja centralna, blokowa, za pomocą IXRS [interaktywny system odpowiedzi głosowej/internetowej] ze stratyfikacją ze względu na lokalizację odległych przerzutów (tylko do kości, narządów trzewnych lub innych), wcześniejsze stosowanie docetakselu (tak lub nie) (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem IXRS
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/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania i przerwania leczenia były raportowane (pojedynczy pacjenci utraceni z okresu obserwacji), niemniej jednak relatywnie wielu pacjentów przerwało terapię z „innych przyczyn” które zostały opisane ogólnie.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Zaraportowano wyniki dla wszystkich pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych w ogólnej populacji pacjentów.
Inne	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	W trakcie badania miały miejsce zmiany protokołu

Tabela 70. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania NCT01972217 [21]-[29].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja centralna, za pomocą IXRS [interaktywny system odpowiedzi głosowej/internetowej], bez stratyfikacji

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem IXRS
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 i przerwania leczenia były raportowane (niewielka utrata z okresu obserwacji)
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Zaraportowano wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych w ogólnej populacji pacjentów.
Inne	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	W trakcie badania miały miejsce zmiany protokołu

15.11. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 71. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz I.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yanagisawa i wsp. 2023 [34]	Nindra i wsp. 2023 [35]	Schettini i wsp. 2021 [36]	Antonarakis i wsp. 2020 [37]	Ratta i wsp. 2020 [38]
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	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	NIE	NIE	Częściowo TAK	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); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT. 	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK
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; 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE	NIE

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yanagisawa i wsp. 2023 [34]	Nindra i wsp. 2023 [35]	Schettini i wsp. 2021 [36]	Antonarakis i wsp. 2020 [37]	Ratta i wsp. 2020 [38]
	<ul style="list-style-type: none"> - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie 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	NIE (brak danych)	TAK	TAK	NIE	TAK
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	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
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 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	Częściowo 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	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yanagisawa i wsp. 2023 [34]	Nindra i wsp. 2023 [35]	Schettini i wsp. 2021 [36]	Antonarakis i wsp. 2020 [37]	Ratta i wsp. 2020 [38]
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). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - 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					
	Dla badań nie-RCT: Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie: - czynników zakłócających ORAZ - błęd systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - 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	NIE	Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	NIE
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli: - 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	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	Dla badań RCT: Tak, jeśli: - 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	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
	Dla badań nie-RCT: Tak, jeśli: - 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	Nie przeprowadzono meta-analizy

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yanagisawa i wsp. 2023 [34]	Nindra i wsp. 2023 [35]	Schettini i wsp. 2021 [36]	Antonarakis i wsp. 2020 [37]	Ratta i wsp. 2020 [38]
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 o meta-analizy	Nie przeprowadzono o meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono o meta-analizy	Nie przeprowadzono o 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	TAK	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	TAK	TAK	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu. 	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono o meta-analizy	Nie przeprowadzono o meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono o meta-analizy	Nie przeprowadzono o meta-analizy
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. 	TAK NIE	TAK	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	WYSOKA UMIARKOWANA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yanagisawa i wsp. 2023 [34]	Nindra i wsp. 2023 [35]	Schettini i wsp. 2021 [36]	Antonarakis i wsp. 2020 [37]	Ratta i wsp. 2020 [38]
	<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>NISKA</p> <p>KRYTYCZNIE NISKA</p>					

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

Tabela 72. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. II.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Tisseverasingh i wsp 2023 [39]	Wu i wsp. 2021 [40]	Ruiz-Schutz i wsp. 2019 [57]
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>	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie	<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>TAK</p> <p>Częściowo TAK</p> <p>NIE</p>	NIE	NIE	NIE

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Tisseverasingh e i wsp 2023 [39]	Wu i wsp. 2021 [40]	Ruiz-Schutz i wsp. 2019 [57]
istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	<u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizi/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.				
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - 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
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - 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. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - 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	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrakowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków	TAK NIE	NIE	TAK	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <u>TAK, jeśli dodatkowo:</u>	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	Częściowo TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Tisseverasingh e i wsp 2023 [39]	Wu i wsp. 2021 [40]	Ruiz-Schutz i wsp. 2019 [57]
	- podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.				
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opisano populację; - opisano interwencję; - 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 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
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	TAK	TAK
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego. 	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i> 	TAK NIE	NIE	NIE	NIE

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Tisseverasingh e i wsp 2023 [39]	Wu i wsp. 2021 [40]	Ruiz-Schutz i wsp. 2019 [57]
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p>Dla badań RCT: <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK
	<p>Dla badań nie-RCT: <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<p><u>Tak, jeśli:</u> - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.</p>	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	NIE
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE	NIE	TAK	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	<p><u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</p>	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej	<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 przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Tisseverasingh e i wsp 2023 [39]	Wu i wsp. 2021 [40]	Ruiz-Schutz i wsp. 2019 [57]
prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]					
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. 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
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>	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

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

Tabela 73. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. II.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yang i wsp. 2023 [41]	Chen i wsp. 2023 [42]	Bowling i wsp. 2023 [43]	Fallara i wsp. 2023 [44]	Posdich i wsp. 2023 [45]
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; 	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yang i wsp. 2023 [41]	Chen i wsp. 2023 [42]	Bowling i wsp. 2023 [43]	Fallara i wsp. 2023 [44]	Posdich i wsp. 2023 [45]
	- punkty końcowe. <u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u> - ramy czasowe okresu obserwacji.						
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]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <u>TAK, jeśli:</u> Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analazy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u> - 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	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u> - 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. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u> - 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	NIE	NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - 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	TAK	NIE	NIE

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yang i wsp. 2023 [41]	Chen i wsp. 2023 [42]	Bowling i wsp. 2023 [43]	Fallara i wsp. 2023 [44]	Posdzich i wsp. 2023 [45]
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	TAK	TAK	NIE	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	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 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	Częściowo TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u></p> <p>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p>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	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). 	TAK Częściowo TAK NIE	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yang i wsp. 2023 [41]	Chen i wsp. 2023 [42]	Bowling i wsp. 2023 [43]	Fallara i wsp. 2023 [44]	Posdzich i wsp. 2023 [45]
	<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.	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	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	Nie przeprowadzono o meta-analizy	TAK	TAK	NIE (brak danych)	Nie przeprowadzono o meta-analizy
	<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 o meta-analizy	Nie przeprowadzono o meta-analizy	Nie przeprowadzono o meta-analizy	Nie przeprowadzono o meta-analizy	Nie przeprowadzono o meta-analizy
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	Nie przeprowadzono o meta-analizy	TAK	TAK	NIE	Nie przeprowadzono o meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu?	<u>Tak, jeśli:</u> - w przeglądzie uwzględniono wyłączenie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego;	TAK NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yang i wsp. 2023 [41]	Chen i wsp. 2023 [42]	Bowling i wsp. 2023 [43]	Fallara i wsp. 2023 [44]	Posdich i wsp. 2023 [45]
[Kluczowa domena]	- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.						
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	TAK	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	Nie przeprowadzono o meta-analizy	NIE (ale z uwagi na małą ilość badań było to niemożliwe)	NIE	NIE	Nie przeprowadzono o 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	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Kończąca 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	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	UMIARKOWANA /NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Yang i wsp. 2023 [41]	Chen i wsp. 2023 [42]	Bowling i wsp. 2023 [43]	Fallara i wsp. 2023 [44]	Posdich i wsp. 2023 [45]
	<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 74. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. III.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Luo i wsp. 2023 [46]	Maiorano i wsp. 2023 [47]	Liu i wsp. 2023 [48]	Warli i wsp. 2023 [49]
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	TAK	Częściowo 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

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Luo i wsp. 2023 [46]	Maiorano i wsp. 2023 [47]	Liu i wsp. 2023 [48]	Warli i wsp. 2023 [49]
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	TAK	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków 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	TAK	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	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
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); 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Luo i wsp. 2023 [46]	Maiorano i wsp. 2023 [47]	Liu i wsp. 2023 [48]	Warli i wsp. 2023 [49]
	<ul style="list-style-type: none"> - 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. 					
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p>	TAK	TAK	TAK	TAK
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u> <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. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT</p>	Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i> 	<p>TAK NIE</p>	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<p><u>Dla badań RCT:</u> <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. 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>	TAK	TAK	TAK	TAK
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u> <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 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Luo i wsp. 2023 [46]	Maiorano i wsp. 2023 [47]	Liu i wsp. 2023 [48]	Warli i wsp. 2023 [49]
	<p>surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych;</p> <p>- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.</p>					
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> <p>- uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB;</p> <p>- 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>	<p>TAK</p> <p>NIE</p> <p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>	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></p> <p>- w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego;</p> <p>- LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK</p> <p>NIE</p>	TAK	NIE	TAK	TAK
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <p>- w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników;</p> <p>- LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK</p> <p>NIE</p>	TAK	TAK	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <p>- wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.</p>	<p>TAK</p> <p>NIE</p> <p>Nie przeprowadzono meta-analizy</p>	NIE (za mało badań)	NIE	NIE	NIE
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> <p>- autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów;</p> <p>- LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.</p>	<p>TAK</p> <p>NIE</p>	TAK	TAK	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w zakresie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań	<p>WYSOKA</p> <p>UMIARKOWANA</p> <p>NISKA</p>	UMIARKOWANA/NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	UMIARKOWANA/NISKA

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Luo i wsp. 2023 [46]	Maiorano i wsp. 2023 [47]	Liu i wsp. 2023 [48]	Warli i wsp. 2023 [49]
	<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>	KRYTYCZNIE NISKA				

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

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

Tabela 75. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza
<p>Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 4.</p>	<p>Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych</p> <p>1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane.</p> <p>2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane.</p> <p>3 stopień nasilenia: ciężkie działania niepożądane.</p> <p>4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania.</p> <p>5 stopień nasilenia: działania niepożądane zakończone śmiercią.</p> <p>Źródło: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.</p>
<p>Kwestionariusz Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) oraz sekcja dedykowana prostatie (gruczołowi krokowemu) – FACT-Prostate [FACT-P]</p>	<p>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).</p> <p>Dodatkowo wersja dedykowana prostatie zawiera 12-punktową podskalę służącą do oceny objawów raka gruczołu krokowego (PCS). Kwestionariusz służy do obliczenia wyniku całkowitego FACT-P (zakres 0–156), wskaźnika wyników leczenia FACT-P (TOI; zakres 0–104), wskaźnika zaawansowanych objawów ze strony gruczołu krokowego FACT-8 (FAPSI-8; zakres 0–32), wskaźnik zaawansowanych objawów gruczołu krokowego FACT-6 (FAPSI-6; zakres 0–24), PCS (zakres 0–48), dobre samopoczucie funkcjonalne (zakres 0–28) i dobre samopoczucie fizyczne (zakres 0–28). We wszystkich podskalach wyższy wynik wskazuje na wyższą jakość życia związaną ze zdrowiem. Klinicznie znacząca poprawa (wzrost) lub pogorszenie (spadek) wyniku została zdefiniowana jako zmiana o co najmniej 6 punktów dla całkowitego wyniku FACT-P; co najmniej 5 punktów dla TOI; co najmniej 3 punkty dla FAPSI-8, FAPSI-6 i PCS; oraz co najmniej 2 punkty za dobre samopoczucie funkcjonalne i dobre samopoczucie fizyczne.</p> <p>Źródło: http://www.facit.org/facitorg/questionnaires oraz [22]</p>
<p>Krótki Inwentarz Bólu (krótka forma) - Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)</p> <p>Wraz z dodatkową oceną bólu kostnego przeprowadzoną w badaniach włączonych do analizy</p>	<p>Krótki Inwentarz Bólu – krótka forma (BPI-SF) zawiera 15 pozycji mierzących dwie domeny: stopień nasilenia dolegliwości bólowych oraz ich wpływ na funkcjonowanie pacjenta (tj. codzienne życie). Każda pozycja jest oceniana na 11-punktowej skali liczbowej, w której 0 oznacza „brak bólu” a 10 „najgorszy możliwy do wyobrażenia ból”. Oceny intensywności dokonuje się w czterech wariantach (w ciągu ostatnich 24 godzin) – kiedy ból był najsilniejszy, najsłabszy, jaki był średnio oraz jaki jest w chwili obecnej.</p> <p>Przy wykorzystaniu tego samego typu skali pacjenci są również proszeni o ocenę stopnia, w jakim dolegliwości bólowe wpływają na poszczególne obszary ich życia, w tym na aktywność, poruszanie się, nastrój, sen, pracę, związki z innymi osobami oraz zadowolenie z życia. Skale te rozpoczynają się od określenia „brak wpływu” (0), a kończą określeniem „całkowity wpływ” (10).</p> <p>W badaniach włączonych do analizy, skupiono się tylko na pozycji „najgorszy ból”. Na potrzeby badań dla olaparybu opracowano pozycję najgorszego bólu kości, ponieważ 90% pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację ma przerzuty do kości. Pozycja najgorszego bólu kości ma podobny format do pozycji najgorszego bólu BPI-SF, a pacjenci proszeni są o ocenę tego środka na 11-punktowej skali liczbowej, od „bez bólu” (0) do „najgorszego wyobraźalnego” bólu (10). Klinicznie znaczące pogorszenie bólu zdefiniowano jako wzrost wyniku o co najmniej 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowych, a klinicznie znaczącą poprawę zdefiniowano jako spadek wyniku o co najmniej 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowych.</p> <p>Źródło: [22] oraz https://podyplomie.pl/medycyna/26949,sposoby-oceny-bolu-u-pacjentow-onkologicznych?page=2</p>
<p>Kwestionariusz Euro-QoL-5D (EQ-5D)</p>	<p>Kwestionariusz oceny jakości życia <i>EuroQoL-5D</i> (EQ-5D) obejmuje 2 części:</p> <p>A. opisową, która obejmuje ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem w następujących kategoriach: 1 – zdolność poruszania się, 2 – samoopieka, 3 – zwykle czynności, 4 – ból i dyskomfort, 5 – niepokój i przygnębienie. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako następujące możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie.</p> <p>B. wizualną skalę analogową (EQ-VAS), za pomocą której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobraźalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobraźalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia.</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyką skali/ kwestionariusza																							
	Źródło: https://euroqol.org/ oraz [22]																							
Skala sprawności wg Zubroda/WHO/ECOG	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stopień</th> <th>Charakterystyka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Zgon.</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień	Charakterystyka	0	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.	1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.	2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.	3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.	4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.	5	Zgon.									
	Stopień	Charakterystyka																						
	0	Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy.																						
	1	Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia.																						
	2	Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia.																						
	3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia.																						
4	Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku.																							
5	Zgon.																							
	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> <tr> <td>SD</td> <td>Nie-PD</td> <td>Nie</td> <td>SD</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>Każda odpowiedź</td> <td>Tak lub nie</td> <td>PD</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	SD	Nie-PD	Nie	SD	PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie	PD
Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana	Ogólna odpowiedź																					
CR	CR	Nie	CR																					
CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	Nie	PR																					
PR	Nie-PD	Nie	PR																					
SD	Nie-PD	Nie	SD																					
PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie	PD																					

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza			
	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: Płuzański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. Journal of Oncology 2014; 64(4): 331–335.] https://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(08)00873-3/fulltext</p>			
<p>Grupa Robocza ds. Dadań Klinicznych Raka Prostaty (ang. <i>The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2; PCWG2</i>) – kryteria progresji choroby</p>	<p>Jedną z pierwszych klinicznych manifestacji nowotworu prostaty opornego na kastrację jest wzrost PSA pomimo kastracji farmaceutycznej lub chirurgicznej.</p> <p>Grupa Robocza ds. badań klinicznych raka prostaty (The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2; PCWG2) definiuje niepowodzenie leczenia jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzrost stężenia PSA > 2 ng/ml ponad nadir (najniższa wartość); • wzrost stężenia PSA o co najmniej 25% w stosunku do najniższego poziomu; • wzrost stężenia PSA potwierdzone przez kolejne badanie powtórzone co najmniej trzy tygodnie później; • kastracyjny poziom testosteronu (poniżej 50 ng/ml); • brak objawów radiologicznych choroby przerzutowej. <p>Analogiczną definicją przyjęto w wersji 3 (PCWG3).</p> <p>W przypadku zmian w obrębie kości przyjęte są następujące kryteria (PCWG2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • dwie nowe zmiany; • należy potwierdzić niejednoznaczne wyniki za pomocą innych metod obrazowania (np. tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego) [w przypadku kryteriów PCWG3 tylko pozytywne wyniki scyntygrafii kości oznaczają przerzuty do kości] <p>Źródło: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.64.2702 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/100/RPT/100_Raport_OT_4320_8_2018_Xofigo.pdf</p>			

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 76. 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 równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną 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 77. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [122].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (ujawnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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 78. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [153].

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 79. 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
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana	
	Brak opisu	
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Wiarygodna dokumentacja medyczna

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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?
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Tak
	Nie
	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 80. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [127].

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 uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka 	TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p>	<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 (≥80%); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<p>TAK NIE</p>
<p>7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]</p>	<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. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<p>8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</p>	<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> <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>TAK Częściowo TAK NIE</p>
<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></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <p><u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT</p>
	<p><u>Dla badań nie-RCT:</u></p> <p><u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<p>TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT</p>
<p>10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p>	<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> 	<p>TAK NIE</p>
<p>11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]</p>	<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. 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>
	<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; 	<p>TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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 81. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: XXXXXXXXXX

Szczegóły badania
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:
Ocena badania:
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:
Uczestnicy

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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 skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.14. 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”

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[REDACTED]
Tytuł Analizy klinicznej:	Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autor/ autorzy Analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	<u>Analiza Problemu Decyzyjnego:</u> 19.01.2024 <u>Analiza kliniczna:</u> 19.01.2024

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 (data ostatniego wyszukiwania: styczeń 2024) <u>Analiza kliniczna:</u> Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 15.01.2024)
2. Czy analiza kliniczna zawiera:	
2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.
2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 4.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4 oraz rozdz. 15.1.
2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4. • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4. • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4. • metodyki badań: rozdz. 2.4.
2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 9 i 15.8.
3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 10 (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. 10 (Dyskusja).
4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:	
4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> : rozdz. 5. oraz 6.; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> : rozdz. 4.
4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 4.2.; rozdz. 15.1.3.
4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1.
4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 15.1.3.; 15.2.
4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> <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. 15.4. • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5., 6., 7.; rozdz. 15.4. • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5., 6., 7., rozdz. 15.4. • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4. • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5., 6., 7.; rozdz. 15.4. • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4 i 15.5; • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4 i 15.5. • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4.
4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej	Tak; <u>Analiza kliniczna</u> , rozdz. 5., 6. oraz 15.5 i streszczenie.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<p>4.7. <i>informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, 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)</i></p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 8., rozdz. 15.7.</p>
<p>5. <i>Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</i></p>	<p>Nie dotyczy</p>
<p>6. <i>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?</i></p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 13.</p>
<p>7. <i>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?</i></p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 13.</p>

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



15.15. 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 skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	[REDAKTOWANE]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	19.01.2024

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. 15.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 15.1.; protokół w Aneksie (15.13. 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. 15.1.
<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, EMABSE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 15.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukiwanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 15.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, 	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 15.1.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopiśmie specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukiwanie 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. 15.1.1 i rozdz. 15.1.2.
<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. 15.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania, • użyte operatory logiki Boole'a, • użyte filtry, • przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania, • liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania. 	Tak, rozdz. 15.1.
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. 15.1.3.
<i>Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Zidentyfikowano tylko dane odnoszące się do efektywności klinicznej
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 15.1.
<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. 15.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 15.1.; 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. 15.1.; rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzyste podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 15.1.; rozdz. 15.1.3.
<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. 15.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 15.12.; rozdz. 15.13.
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. 10 (Dyskusja).

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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. 15.9.2 (ocena z meta-analizy Lang 2023/Chen 2023) oraz 15.10.
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Nie zidentyfikowano takich badań
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Nie zidentyfikowano takich badań
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniono zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 15.11.
<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. 6; rozdz. 9, rozdz. 15.8.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Zidentyfikowano tylko dane dotyczące efektywności eksperymentalnej
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 15.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdz. 15.4.
<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. 15.4.
<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. 15.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrakcji 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. 15.13 (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. 15.5.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Nie dotyczy (przeprowadzenie meta-analizy przeciwwskazane)
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, streszczenie
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. 15.5.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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. 15.5.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?</i>	Tak, rozdz. 6 i 10 (Dyskusja)
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6, rozdz. 7, rozdz. 15.5.
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Nie dotyczy
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Tak, rozdz. 6 i rozdz. 15.9 oraz referencje do uwzględnionego przeglądu z meta-analizą sieciową.
<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 rozdz. 15.9 oraz referencje do uwzględnionego przeglądu z meta-analizą sieciową.
<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 15.9 oraz referencje do uwzględnionego przeglądu z meta-analizą sieciową.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Tak, rozdz. 6 oraz referencje do uwzględnionego przeglądu z meta-analizą sieciową.
<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. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • metaanalizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network metaanalysis), • metaregresję. 	Tak, rozdz. 6 oraz referencje do uwzględnionego przeglądu z meta-analizą sieciową.
<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. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	Nie dotyczy.
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Tak, rozdz. 6 oraz referencje do uwzględnionego przeglądu z meta-analizą sieciową

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. 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. 6, rozdz. 10 i 11 oraz referencje do uwzględnionego przeglądu z meta-analizą sieciową.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 15.5 i 15.7.
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5, 6, 7, 8, 15.5 i 15.7.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak, rozdz. 2.5, 8 i 15.7.
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.5, 8 i 15.7.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczenia 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. 8 i 15.7.
<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, 8 i 15.7.
<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. 7 oraz 15.5.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Tak, rozdz. 15.9.3 (wkresy pochodzące z meta-analizy Lang 2023/Chen 2023)
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Tak, w referencji do meta-analizy Lang 2023/Chen 2023
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak, rozdz. 6 i w referencji do meta-analizy Lang 2023/Chen 2023
<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, w referencji do meta-analizy Lang 2023/Chen 2023
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Tak
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Zidentyfikowano tylko dane odnoszące się do efektywności klinicznej
<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. 11.
<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. 11.

Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.



<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 11.
<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. 11.
2.6. Dyskusja	
<i>Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 10.
<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. 10.
<i>Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<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. 10.
2.7. Wnioski końcowe	
<i>Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 12.
<i>Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 12.
<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. 12.