

# Olaparyb (Lynparza<sup>®</sup>) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego

Analiza kliniczna

Warszawa, 2021

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez AstraZeneca.

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	7
<b>1 Cel opracowania .....</b>	<b>10</b>
<b>2 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych .....</b>	<b>12</b>
2.1 Metodyka .....	12
2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania .....	12
2.1.2 Selekcja informacji .....	12
2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania .....	14
2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania .....	15
2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych .....	15
2.1.6 Strategia ekstrakcji danych .....	15
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji .....	16
2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji .....	16
2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych .....	17
2.2.3 Ocena wiarygodności badań .....	20
2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych .....	20
2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych .....	24
<b>3 Przegląd badań pierwotnych .....</b>	<b>26</b>
3.1 Metodyka .....	26
3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania .....	26
3.1.2 Selekcja informacji .....	27
3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania .....	27
3.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania .....	28
3.1.5 Ocena jakości informacji .....	28
3.1.6 Strategia ekstrakcji danych .....	29
3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla interwencji .....	29
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań .....	29
3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych .....	30
3.2.3 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji .....	32
3.2.4 Ocena jakości danych .....	35
3.2.5 Ocena wiarygodności badań .....	35
<b>4 Analiza heterogeniczności badań .....</b>	<b>37</b>
4.1 Heterogeniczność kliniczna .....	37
4.2 Heterogeniczność metodyczna .....	38
4.3 Podsumowanie .....	39

<b>5</b>	<b>Strategia analizy badań</b> .....	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>Analiza skuteczności eksperymentalnej</b> .....	<b>41</b>
6.1.1	Projekt badania PROfound.....	41
6.1.2	Założenia statystyczne badania PROfound .....	42
<b>6.2</b>	<b>Wyniki badania PROfound</b> .....	<b>44</b>
6.2.1	Przeżycie wolne od progresji w oparciu o obrazowanie, DCO1.....	44
6.2.2	Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), DCO1 .....	47
6.2.3	Czas do progresji bólu, DCO1 .....	49
6.2.4	Przeżycie całkowite (OS) .....	51
6.2.5	Odpowiedź PSA <sub>50</sub> , DCO1 .....	54
6.2.6	Odsetek pacjentów ze spadkiem liczby krążących komórek nowotworowych (CTC), DCO1 .....	55
6.2.7	Czas do kolejnej progresji choroby lub zgonu (PFS2), DCO1.....	56
6.2.8	Czas do wystąpienia pierwszego niepożądanego zdarzenia kostnego (SSRE), DCO1 .....	58
6.2.9	Punkty końcowe raportowane przez pacjentów .....	59
<b>7</b>	<b>Analiza skuteczności praktycznej</b> .....	<b>62</b>
7.1	Odpowiedź PSA <sub>50</sub> .....	62
7.2	Przeżycie wolne od progresji (PFS) .....	62
7.3	Przeżycie całkowite (OS) .....	62
<b>8</b>	<b>Analiza bezpieczeństwa</b> .....	<b>64</b>
8.1	Dowolne zdarzenie niepożądane .....	64
8.2	Niedokrwistość.....	64
8.3	Nudności .....	65
8.4	Zmęczenie lub astenia.....	65
8.5	Zmniejszony apetyt .....	66
8.6	Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane .....	66
8.7	Przerwa w leczeniu z powodu zdarzenia niepożądanego.....	67
8.8	Zgon z powodu zdarzenia niepożądanego .....	67
8.9	Dowolne działanie niepożądane.....	68
8.10	Pozostałe zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia .....	68
8.11	Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ .....	71
8.12	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	73
8.13	Działania niepożądane.....	76
8.14	Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań innego rodzaju .....	79
<b>9</b>	<b>Ograniczenia</b> .....	<b>84</b>
<b>10</b>	<b>Dyskusja</b> .....	<b>86</b>
10.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	86
10.2	Wyniki.....	86
10.2.1	Analiza skuteczności eksperymentalnej .....	86
10.2.2	Analiza skuteczności praktycznej .....	88

10.2.3	Analiza bezpieczeństwa .....	89
<b>11</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>90</b>
<b>12</b>	<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych .....</b>	<b>92</b>
<b>13</b>	<b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....</b>	<b>94</b>
13.1	Opracowania wtórne.....	94
13.2	Badania pierwotne .....	94
<b>14</b>	<b>Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania .....</b>	<b>98</b>
14.1	Opracowania wtórne.....	98
14.2	Badania pierwotne .....	99
<b>15</b>	<b>Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych .....</b>	<b>101</b>
<b>16</b>	<b>Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa .....</b>	<b>102</b>
<b>17</b>	<b>Aneks 6. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 .....</b>	<b>104</b>
<b>18</b>	<b>Aneks 7. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania.....</b>	<b>110</b>
<b>19</b>	<b>Aneks 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane....</b>	<b>113</b>
<b>20</b>	<b>Aneks 9. Ocena jakości serii przypadków wg skali NICE .....</b>	<b>115</b>
<b>21</b>	<b>Aneks 10. Krótki inwentarz bólu .....</b>	<b>116</b>
<b>22</b>	<b>Aneks 11 Algorytm oceny ilościowej leków przeciwbólowych (AQA) .....</b>	<b>117</b>
<b>23</b>	<b>Aneks 12. Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych .....</b>	<b>118</b>
23.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów.....	118
23.2	Charakterystyka początkowa uczestników.....	121
23.3	Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji.....	126
23.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania .....	127
23.5	Opis punktów końcowych .....	128
23.6	Randomizacja i zaślepienie badań.....	129
23.7	Hipoteza zerowa i typ analizy .....	130
23.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi .....	133
<b>Spis rysunków.....</b>		<b>135</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>136</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>138</b>

# Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AQA	algorytm oceny ilościowej leków przeciwbólowych (ang. <i>Analgesic Quantification Algorithm</i> )
BICR	zaślepiiony niezależny komitet oceniający (ang. <i>blinded independent review committee</i> )
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CTC	kraążące komórki nowotworowe (ang. <i>circulating tumour cells</i> )
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FACT-P	kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate</i> )
FAPSI-6	6-punktowa ocena funkcjonalna terapii raka - wskaźnik zaawansowanych objawów ze strony prostaty (ang. <i>6-item Functional Assessment of Cancer Therapy - Advanced Prostate Symptom Index</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
FWB	Wynik funkcjonalnego dobrostanu (ang. <i>functional wellbeing</i> )
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HRR	naprawa rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous recombination repair</i> )
HRRm	mutacja w genach naprawy rekombinacji homologicznej
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	populacja pacjentów, u których przeprowadzono randomizację (ang. <i>intention to treat</i> )
mCRPC	oporny na kastrację rak prostaty z przerzutami (ang. <i>metastatic castration resistant prostate cancer</i> )
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NHA	Leki hormonalne nowej generacji (ang. <i>new hormonal agents</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIHR	<i>National Institute for Health Research</i>
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
ORR	wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i> )
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
OME	doustny ekwiwalent morfiny (ang. <i>oral morphine equivalent</i> )
PARP	polimeraza poli ADP-rybozy (ang. <i>poly(ADP-ribose) polymerase</i> )
PARPi	inhibitory polimerazy poli ADP-rybozy (ang. <i>poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors</i> )
PCS	podskala raka prostaty (ang. <i>prostate cancer subscale</i> )
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency of New Zealand</i>
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań (ang.

	<i>population, intervention, comparator, outcomes, study type)</i>
PSA	swoisty antygen sterczowy (ang. <i>prostate-specific antigen</i> )
PWB	Wynik dobrego samopoczucia fizycznego (ang. <i>physical Well-being</i> )
RCT	kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
rPFS	przeżycie wolne od progresji radiologicznej (ang. <i>radiographic progression-free survival</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
SEM	błąd standardowy średniej (ang. <i>standard error of the mean</i> )
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SSRE	Niepożądane zdarzenie kostne (ang. <i>symptomatic skeletal-related event</i> )
TOI	Wskaźnik wyników badania (ang. <i>Trial outcome index</i> )
TTP	Czas do progresji bólu (ang. <i>time to pain progression</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

# Streszczenie

## Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania olaparybu (Lynparza®) w leczeniu pacjentów z rozsiałym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnymi mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2 odpowiedzialnych za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których to pacjentów doszło do progresji po poprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji.

## Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach PubMed, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano z referencji w odnalezionych badaniach oraz z rejestrów badań klinicznych (<http://clinicaltrials.gov>, <http://clinicaltrialsregister.eu>). Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2, badania pierwotne oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane Collaboration oraz skali NICE. Przeprowadzono analizę heterogeniczności włączonych badań. Zgodnie z wynikami Analizy Problemu Decyzyjnego analizę przeprowadzono dla porównania olaparybu z lekami hormonalnymi nowej generacji (octanem abirateronu lub enzalutamidem), które traktowane jest jako przybliżenie porównania olaparybu z najlepszym leczeniem objawowym (ang. *best supportive care*, BSC).

## Wyniki – dostępne dane

Zidentyfikowano cztery opracowania wtórne, które włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Nie odnaleziono żadnego raportu HTA dotyczącego olaparybu (Lynparza®) i spełniającego kryteria włączenia. We wszystkich włączonych przeglądach systematycznych odnaleziono informacje o terapii olaparybem w przypadku przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Odnalezionymi w ramach przeglądów badaniami dotyczącymi leczenia olaparybem były TOPARP-A, TOPARP-B i PROfound. Opracowania wtórne włączone do niniejszego przeglądu systematycznego wskazują na przewagę terapii olaparybem nad pozostałymi terapiami stosowanymi w analizowanym wskazaniu (enzalutamid lub abirateron) zarówno w zakresie przeżycia wolnego od progresji radiologicznej, wskaźnika odpowiedzi obiektywnych, jak i przeżycia całkowitego.

W przeglądzie badań pierwotnych dla olaparybu zidentyfikowano cztery badania (opisane w 25 publikacjach). Wszystkie cztery badania zostały włączone do analizy bezpieczeństwa. Trzy badania, spośród włączonych, dotyczyły skuteczności eksperymentalnej. Odnaleziono również jedno badanie dotyczące skuteczności praktycznej.

## Wyniki – analiza skuteczności

Analizę skuteczności eksperymentalnej oparto na badaniu PROfound, w którym olaparyb był porównywany z lekami hormonalnymi nowej generacji (octanem abirateronu lub enzalutamidem) (badanie PROfound).

Wykazano, że terapia olaparybem w populacji pacjentów z mutacjami BRCA1/2 jest istotnie klinicznie skuteczniejsza od stosowania leków hormonalnych nowej generacji (octanu abirateronu lub enzalutamidu) w zakresie poniższych punktów końcowych:

- przeżycia wolnego od progresji w oparciu o obrazowanie w ocenie niezależnej komisji [9,8 miesiąca 95% CI=(7,6; 11,3) vs 3,0 miesiąca 95% CI=(1,8; 3,6); HR=0,22, 95% CI=(0,15; 0,32)]. Zysk kliniczny w postaci wydłużenia mediany czasu wolnego od progresji w oparciu o obrazowanie wyniósł 6,8 miesiąca;
- przeżycia całkowitego [5,7-miesięczny wzrost korzyści w zakresie OS w porównaniu z NHA, 20,1 miesiące 95% CI=(17,4; 26,8) vs 14,4 miesiące 95% CI=(10,7; 18,9); HR=0,63 95%



CI=(0,42-0,95) pomimo istotnego cross-over (69% chorych z grupy otrzymującej NHA po progresji otrzymało jako kolejną terapię olaparyb). Analizy uwzględniające korektę cross-over wskazują, że w populacji z mutacjami BRCA zysk kliniczny w postaci wydłużenia mediany przeżycia całkowitego jest jeszcze większy i wynosi od 9,15 do 10,16 miesięcy (HR: 0,27 do 0,40);

- odsetka obiektywnych odpowiedzi (43,9% pacjentów w ramieniu olaparybu vs 0% pacjentów w ramieniu NHA),
- czasu do progresji bólu [68% redukcja ryzyka progresji bólu w porównaniu z grupą kontrolną; mediana czasu do progresji bólu nie została osiągnięta w żadnym z ramion badania, HR=0,32 95%CI (0,12; 0,81)]. Bez progresji bólu w 6 i w 12 miesiącu pozostawało istotnie klinicznie więcej pacjentów w grupie otrzymującej olaparyb niż w grupie kontrolnej (odpowiednio: 88% vs 62,4% oraz 84,1% vs 52%);
- $\geq 50\%$  spadku poziomu antygenu specyficznego dla prostaty (odpowiedzi PSA<sub>50</sub>) (61,7% pacjentów w grupie olaparybu vs 0% pacjentów w grupie NHA),
- czasu do kolejnej progresji choroby lub zgonu [16,8 miesiąca 95% CI=(12,7; 20,7) vs 9,5 miesiąca 95% CI=(7,6-11,2); HR=0,48 95% CI=(0,30-0,78)]. Zysk kliniczny w postaci wydłużenia mediany czasu do drugiej progresji wynosi 7,3 miesiąca (i to pomimo istotnego zjawiska cross-over);
- jakości życia - w grupie otrzymującej olaparyb odnotowano lepszą ogólną jakość życia związaną ze zdrowiem w porównaniu z NHA.

## Wyniki – analiza bezpieczeństwa

Obserwowany w badaniu PROfound profil bezpieczeństwa Olaparybu był zgodny z wynikami z zakresu bezpieczeństwa uzyskanymi w ramach wcześniejszych badań klinicznych dotyczących zastosowanych interwencji.

Analiza bezpieczeństwa dla porównania olaparybu z lekami hormonalnymi nowej generacji (octanem abirateronu lub enzalutamidem) wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia w grupie stosującej olaparyb punktów końcowych takich jak: niedokrwistość, nudności, zmniejszony apetyt, biegunka, kaszel, duszności oraz dowolne zdarzenie niepożądane. Ponadto w analizie bezpieczeństwa u pacjentów stosujących olaparyb wykazano wyższą częstość przerw w leczeniu, zmniejszenia dawki leku oraz przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

## Podsumowanie i wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa można stwierdzić, że:

- olaparyb jest istotnie klinicznie bardziej skuteczny od leków hormonalnych nowej generacji (octanu abirateronu lub enzalutamidu) w zakresie przeżycia wolnego od progresji w oparciu o obrazowanie, przeżycia całkowitego, odsetka obiektywnych odpowiedzi, czasu do progresji bólu,  $\geq 50\%$  spadku poziomu antygenu specyficznego dla prostaty (odpowiedzi PSA<sub>50</sub>), odsetka pacjentów ze spadkiem liczby krążących komórek nowotworowych oraz czasu do kolejnej progresji choroby lub zgonu;
- stosowanie olaparybu wiąże się z częstszym niż w przypadku NHA występowaniem takich zdarzeń niepożądanych jak: niedokrwistość, nudności, zmniejszony apetyt, biegunka, kaszel, duszności oraz dowolne działanie niepożądane. Ponadto w analizie bezpieczeństwa u pacjentów stosujących olaparyb wykazano wyższą częstość przerw w leczeniu, zmniejszenia dawki leku oraz przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Z względu na brak refundacji w Polsce leczenia sekwencyjnego NHA po NHA oraz ze względu na fakt, że badanie ProFound wykazało niską skuteczność takiej sekwencji leczenia założono, że sekwencja leczenia NHA po NHA jest odzwierciedleniem sytuacji, w której pacjent nie otrzymuje

żadnego leczenia celowanego na mCRPC, a otrzymuje jedynie BSC. Powyższe założenie ma charakter konserwatywny

Produkt leczniczy Lynparza® kierowany jest do pacjentów z rozsiałym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnymi mutacjami w genach BRCA 1 oraz BRCA 2 odpowiedzialnych za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji. W związku z powyższym opisane korzyści zdrowotne należy ocenić jako wysoce istotne klinicznie. Ponadto wnioskowany lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej jest klinicznie wskazane. Wnioskowany program lekowy adresowany jest do pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji, którzy obecnie nie posiadają możliwości leczenia w istniejącym programie lekowym raka gruczołu krokowego (zapisy programu lekowego B.56 jasno określają, że kryterium uniemożliwiającym włączenie do niniejszego programu jest wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu). W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii przyczyni się do skutecznego i bezpiecznego zaspokojenia niezaadresowanej potrzeby medycznej. Dodatkowo występujące w populacji wnioskowanej mutacje BRCA 1 i BRCA 2 wiążą się z bardziej agresywnym od standardowego przebiegiem choroby i gorszymi rokowaniami. U pacjentów z mutacjami BRCA 1/2 dochodzi do szybszej progresji choroby, zajęcia węzłów chłonnych oraz wystąpienia raka wewnątrzprzewodowego, co koreluje z pogorszeniem rokowania. Z tego względu dla wnioskowanej populacji szczególnie istotne jest otrzymanie celowanego leczenia o skuteczności udowodnionej w grupie pacjentów po przebytej terapii NHA i z mutacjami genów BRCA 1/2.

# 1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania olaparybu (Lynparza®) w leczeniu pacjentów z rozsiałym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnymi mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2 odpowiedzialnych za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji.

Schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*), opracowany na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Lynparza® 2021] i przyjęty w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono poniżej (por. Tab. 1).

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Chorzy na rozsiały oporny na kastrację raka gruczołu krokowego z obecnymi mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2 odpowiedzialnych za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji.
Interwencja (I)	olaparyb (Lynparza®)
Komparator (C)	BSC – w związku ze skutecznością BSC nieprzekraczającą skuteczności ponownej terapii NHA w raporcie wykorzystano dane dotyczące porównania z abirateronem oraz enzalutamidem (traktowanymi łącznie, zgodnie z badaniem klinicznym)
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"><li>• przeżycie wolne od progresji,</li><li>• odpowiedź na leczenie,</li><li>• przeżycie całkowite,</li><li>• czas do wystąpienia progresji bólu,</li><li>• bezpieczeństwo</li></ul>
Typy badań (S)	analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane kontrolowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe, analiza bezpieczeństwa – kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe

PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań.

Niektóre wytyczne kliniczne dopuszczają ponowną terapię NHA po niepowodzeniu wcześniejszej terapii NHA (np. wytyczne NCCN 2021 oraz ASCO 2019). W czasie projektowania badania PROfound wytyczne NCCN 2016 (podobnie jak najnowsze wytyczne NCCN 2021) dopuszczały możliwość ponownego stosowania terapii NHA.

Z względu na brak refundacji w Polsce leczenia sekwencyjnego NHA po NHA oraz ze względu na fakt, że badanie ProFound wykazało niską skuteczność takiej sekwencji leczenia założono, że sekwencja leczenia NHA po NHA jest odzwierciedleniem sytuacji, w której pa-

cjent nie otrzymuje żadnego leczenia celowanego na mCRPC, a otrzymuje jedynie BSC.  
Powyższe założenie ma charakter konserwatywny.

## 2 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych

### 2.1 Metodyka

#### 2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych (oraz dla analizy skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności) dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych. Osobne dla każdej bazy strategię zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt.

W celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznych (HTA) przeszukano dodatkowo strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
- NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*),
- Zorginstituut Nederland,
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

#### 2.1.2 Selekcja informacji

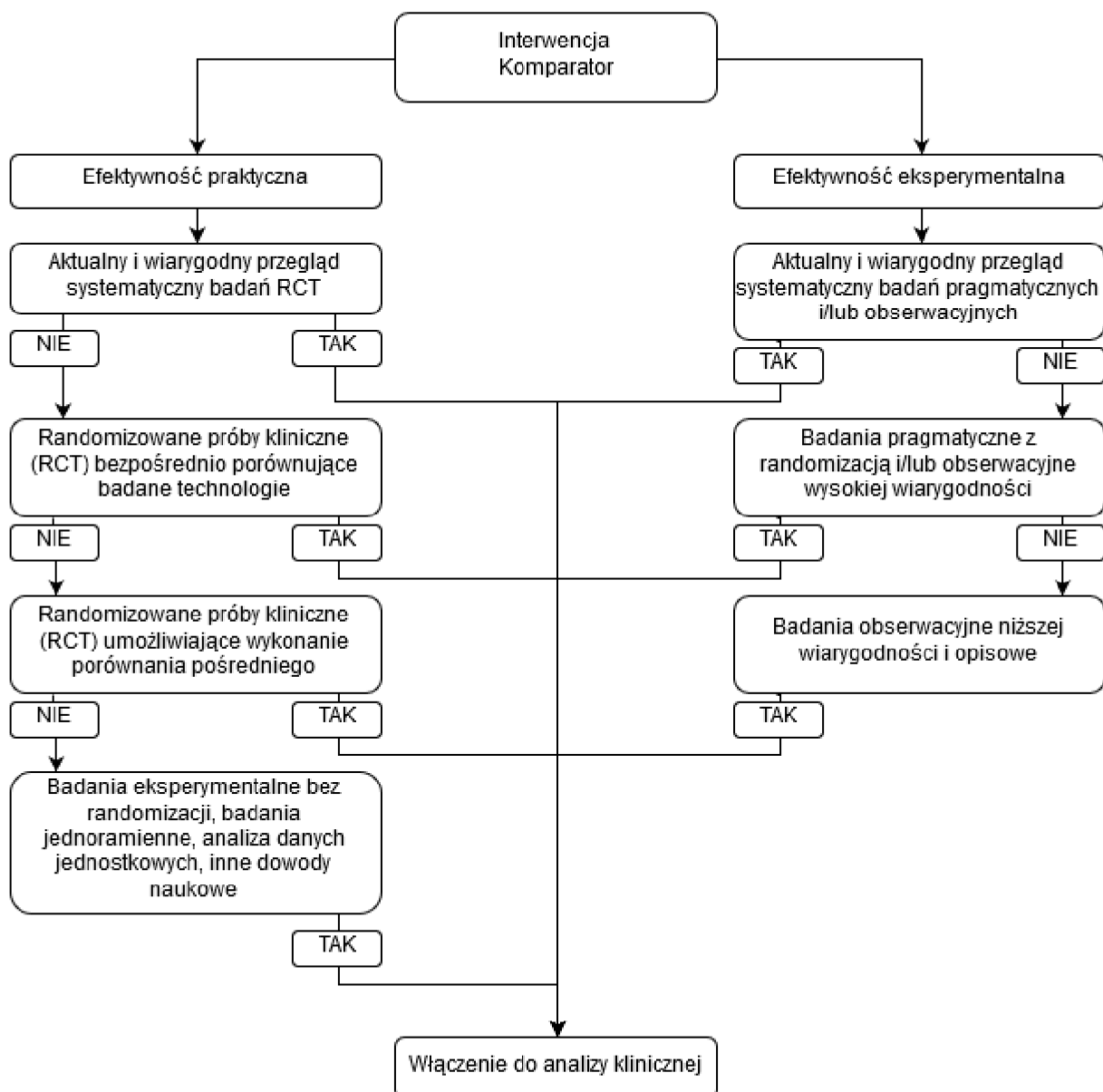
Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykorzystano przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia zgodne ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. rozdz. 2.1.3 i 2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie

dwóch badaczy (██████). Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwanie ograniczono do prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnie przeszukanie baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 1 lipca 2021 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1).

**Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.**



Źródło: Wytyczne AOTMiT 2016

## 2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
  - co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
  - wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej jednej spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- populacja – chorzy na rozlanego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (dopuszczalna również populacja pacjentów z innymi nowotworami, pod warunkiem, że w badaniu oddzielnie przedstawiono wyniki dla populacji z mCRPC);
- interwencja – olaparyb (dopuszczalne również pozostałe inhibitory PARP, jeśli w badaniu oddzielnie przedstawiono wyniki dla olaparybu);
- komparator – BSC, placebo, NHA stosowane po NHA (jako przybliżenie skuteczności BSC);
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
  - skuteczność:
    - przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*),
    - odpowiedź na leczenie,
    - przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
    - czas do wystąpienia progresji bólu;
  - bezpieczeństwo:
    - zdarzenie niepożądane,
    - ciężkie zdarzenie niepożądane,
    - zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
    - zgon z dowolnej przyczyny,
    - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
    - przerwanie leczenia z powodu ciężkiego zdarzenia niepożądanego;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

## 2.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- listy do redakcji;
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

## 2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2.

Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków (■■■■■) według formularza zamieszczonego w aneksie (por. rozdz. 13). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 2.2.3.

## 2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji wykorzystano formularz przygotowany uprzednio przez jednego z autorów niniejszego opracowania (■■■■■). Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza (■■■■■). Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:
    - cel pracy,
    - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
      - populację,
      - interwencję,
      - rodzaj badań,
      - oceniane punkty końcowe,
  - dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:
    - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie oraz
    - rodzaj włączonych badań,
  - wybrane wyniki dla analizowanej interwencji lub komparatorów dotyczące:
    - skuteczności eksperymentalnej,
    - skuteczności praktycznej lub
    - bezpieczeństwa,
  - wnioski autorów opracowania.
-



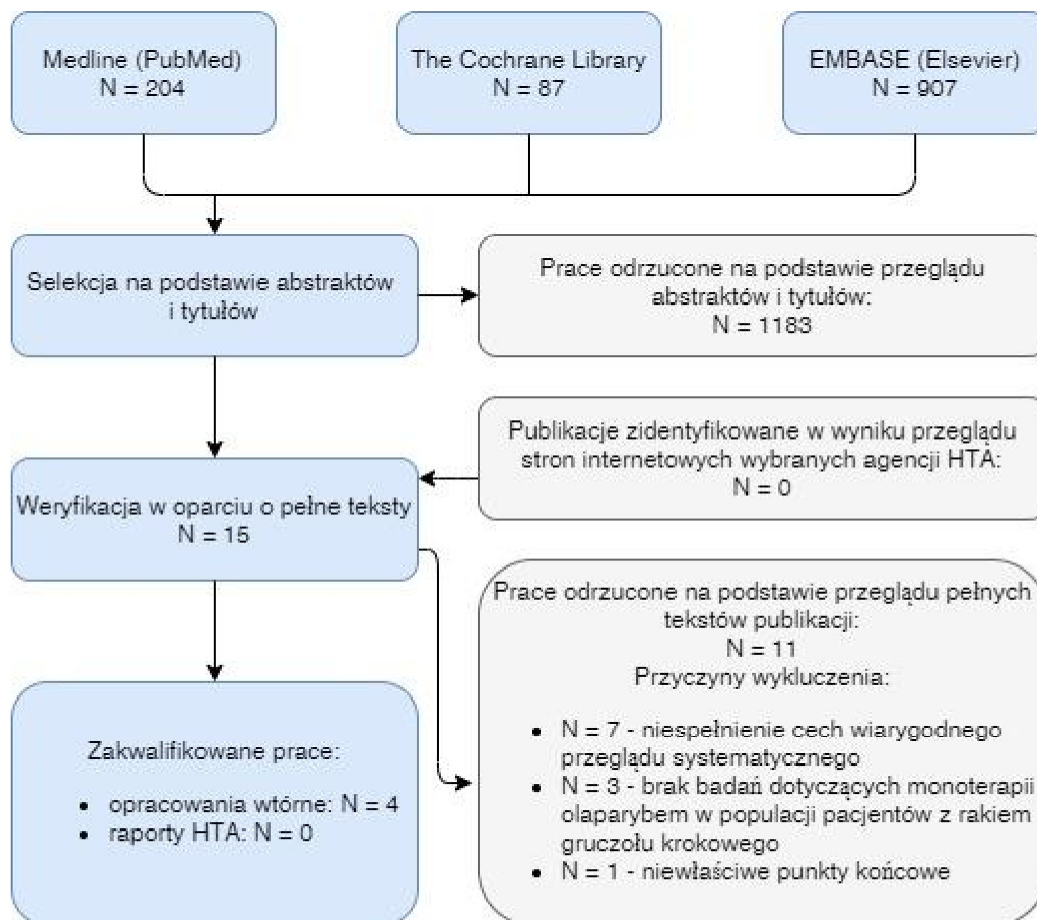
## **2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji**

### **2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji**

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa dla olaparybu oceniono wstępnie 1 198 abstraktów. Po selekcji pod kątem tytułów i abstraktów, zidentyfikowano 15 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 2.1.3 i 2.1.4). W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono żadnego raportu HTA dotyczący olaparybu w raku gruczołu krokowego. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 11 publikacji wykluczono z niniejszej analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie cztery przeglądy systematyczne. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Wszystkie włączone do przeglądu opracowania dotyczyły skuteczności oraz bezpieczeństwa. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 13.1 i 14.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (por. Rys. 2). Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych i raportów HTA, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – opracowania wtórne (diagram PRISMA).



### 2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Do opracowania włączono ostatecznie cztery przeglądy systematyczne. Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016] (por. Tab. 46). W badaniu Mohyuddin 2020 oraz Yi 2019 przeprowadzono metaanalizę (rodzaj badania IA wg wytycznych AOTMiT), w pozostałych opracowaniach przeprowadzono analizę jakościową (rodzaj badania IB wg wytycznych AOTMiT). Najbardziej aktualnym przeglądem systematycznym jest Antonarakis 2020 z datą odcięcia 1 marca 2020 r. Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOT-MIT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania					Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe		
Antonarakis 2020	1 marca 2020 r., PubMed/Medline	IB	Podsumowanie roli inhibitorów PARP jako opcji leczenia pacjentów z rakiem prostaty, szczególnie tych z mCRPC, których komórki nowotworowe zawierają niedobór HRR	chorzy z rakiem gruczołu krokowego	inhibitory PARP	badania kliniczne 2 i 3 fazy	skuteczność i bezpieczeństwo	analiza jakościowa	
Mohyuddin 2020	15 listopada 2019 r., PubMed/Medline, Embase, Cochrane Register of Controlled Trials, Web of Science Core Collection	IA	Określenie skuteczności inhibitorów PARP u pacjentów z somatycznymi mutacjami BRCA.	pacjenci z mutacjami BRCA	inhibitory PARP	RCT i kohortowe	skuteczność	metaanaliza	
Ratta 2020	styczeń 2020 r., PubMed	IB	Przedstawienie danych z badań klinicznych dotyczących stosowania środków uszkadzających DNA w zaawansowanych stadiach raka prostaty, samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami.	przerzutowy rak prostaty oporny na kastrację	inhibitory PARP	badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, prospektywne	skuteczność	analiza jakościowa	
Yi 2019	20 kwietnia	IA	Dokonanie systema-	Pacjenci z	inhibitory	badania kli-	skuteczność	metaanaliza	

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOT-MiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
	2018 r., PubMed, Embase, Cochrane databases, Web of Science		tycznego przeglądu i metaanalizy w celu oceny korzyści klinicznych ze stosowania inhibitorów PARP, skupionych głównie na: (1) porównaniu różnic w skuteczności inhibitorów PARP w populacji HRD w porównaniu z populacją bez HRD; (2) analiza różnicowanych korzyści klinicznych inhibitorów PARP w subpopulacjach HRD z mutacją BRCA w porównaniu z populacjami HRD BRCA typu dzikiego.	mutacjami genów naprawy rekombinacji homologicznej i bez takich mutacji	PARP	nieczne, RCT		

\* Klasyfikacja doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016]  
AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; DNA – kwas deoksyrybonukleinowy; HRD – niedobór rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*); HRR – naprawa rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination repair*); mCRPC – oporny na kastrację rak prostaty z przerzutami (ang. *metastatic castrationresistant prostate cancer*); PARP – polimeraza poli ADP-rybozy (ang. *poly(ADP-ribose) polymerase*); RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

### 2.2.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] dokładnie opisanej w rozdz. 17. Szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania, której podsumowanie zamieszczono poniżej (por. Tab. 3), przedstawiono w rozdz. 18. Wszystkie włączone opracowania otrzymały ogólnie krytycznie niską ocenę, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej.

Tab. 3. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Opracowanie	Ocena
Antonarakis 2020	krytycznie niska
Mohyuddin 2020	krytycznie niska
Ratta 2020	krytycznie niska
Yi 2019	krytycznie niska

### 2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych

Poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

#### 2.2.4.1 Antonarakis 2020

Celem opracowania wtórnego było podsumowanie roli, jaką inhibitory polimerazy poli ADP-rybozy (PARP, ang. *poly(ADP-ribose) polymerase*) mogą odgrywać jako spersonalizowana opcja leczenia pacjentów z rakiem prostaty, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację (mCRPC, ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*), u których komórki nowotworowe posiadają mutacje wynikające z niedostatecznej naprawy rekombinacji homologicznej (HRR, ang. *homologous recombination repair*). Przegląd systematyczny przeprowadzono w PubMed/Medline z datą odcięcia 1 marca 2020 r. Do przeglądu włączono 18 badań porównujących dostępne metody leczenia przerzutowego raka prostaty opornego na kastrację, w tym trzy badania dotyczące leczenia z wykorzystaniem olaparybu – TOPARP-A, TOPARP-B i PROfound.

W badaniu 3. fazy PROfound, oceniano monoterapię olaparybem w porównaniu z wybranym przez lekarza NHA u pacjentów z mCRPC i mutacjami genów naprawy rekombinacji homologicznej (HRRm). Odnotowano znaczną poprawę mediany przeżycia wolnego od progresji radiologicznej (rPFS) u pacjentów ze zmianami w BRCA1, BRCA2 i/lub ATM (pierwszorzędowy punkt końcowy), którzy otrzymali olaparyb w porównaniu z wybranym przez lekarza enzalutamidem lub abirateronem (7,4 vs 3,6 mies.; HR=0,34; 95% CI=(0,25; 0,47), p <0,001). W powyższej populacji pacjentów uzyskany wskaźnik odpowiedzi (ORR) również był wyższy u pacjentów, którzy otrzymali olaparyb (33,3% vs 2,3%; OR=20,9; 95% CI=(4,2; 379,2), p <0,0001). U tych pacjentów odnotowano również statystycznie istotną i klinicznie znaczącą poprawę przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*). W populacji ogólnej badania PROfound (pacjenci ze zmianami w BRCA1, BRCA2 i/lub ATM, lub w którymkolwiek z 12 innych, wcześniej określonych genów odgrywających rolę w HRR), również obserwowano znaczną poprawę mediany rPFS u pacjentów otrzymujących olaparyb w porównaniu

z enzalutamidem lub abirateronem (18,5 vs 15,1 mies .; HR=0,64, 95% CI= (0,43; 0,97), p=0,02). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących olaparyb były niedokrwistość, nudności i zmęczenie lub astenia. Zatorowość płucną odnotowano u 11 (4%) pacjentów w grupie olaparybu i u jednego (1%) pacjenta w grupie kontrolnej.

W badaniu II fazy – TOPARP-A – w populacji ogólnej odsetek odpowiedzi na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy) odnotowano u 33% pacjentów z mCRPC stosujących olaparyb. U pacjentów z zaburzeniami HRR (n=16; w tym siedmiu i pięciu pacjentów z odpowiednio mutacjami BRCA2 i ATM) odsetek odpowiedzi wyniósł 88% (14/16 pacjentów), w porównaniu z 6% (2/33 pacjentów) u pacjentów bez zaburzeń HRR. Spośród osób z zaburzeniami HRR, wszystkie siedem z utratą funkcji BRCA2 (cztery z bialleliczną inaktywacją somatyczną i trzy z mutacjami linii germinacyjnej) i cztery na pięć z aberracjami ATM wykazały odpowiedź na olaparyb. Mediana rPFS i OS były istotnie wyższe w podgrupie pacjentów z HRRm (odpowiednio 9,8 i 13,8 miesiąca) w porównaniu z grupą pacjentów bez zaburzeń HRR (odpowiednio 2,7 i 7,5 miesiąca). W analizie eksploracyjnej zmniejszenie liczby krążących komórek nowotworowych (CTC ang. *circulating tumour cells*) po 4 tyg. leczenia olaparybem i redukcja krążącego DNA w osoczu bezkomórkowym o 50% po 8 tyg. leczenia wiązało się ze znacznie dłuższymi rPFS i OS. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczały się: niedokrwistość (76% pacjentów), zmęczenie (58%) oraz nudności: (36%)

W badaniu TOPARP-B, w którym pacjenci z mCRPC, poddani wcześniej intensywnemu leczeniu docetakselem, zostali poddani selekcji pod kątem patogennych zaburzeń HRR, złożony odsetek odpowiedzi (pierwszorzędowy punkt końcowy) w populacji ogólnej wyniósł 39% (18/46) wśród osób przyjmujących olaparyb w dawce 300 mg dwa razy na dobę i 54% (25/46), wśród osób przyjmujących olaparyb w dawce 400 mg dwa razy na dobę. Analizy w podgrupach wykazały, że całkowity złożony odsetek odpowiedzi różnił się w zależności od mutacji poszczególnych genów: BRCA1 lub BRCA2 83% (25/30 pacjentów; mediana rPFS równa 8,3 mies.), PALB2 57% (4/7 pacjentów; mediana rPFS równa 5,3 mies.), ATM 37% (7/19 pacjentów; mediana rPFS równa 5,8 mies.), CDK12 25% (5/20 pacjentów; mediana rPFS równa 2,9 mies.), a w przypadku innych genów 20% (4/20 pacjentów; mediana rPFS równa 2,8 mies.).

#### **2.2.4.2 Mohyuddin 2020**

Opracowanie Mohyuddin 2020 miało na celu określenie skuteczności PARPi u pacjentów z somatycznymi mutacjami BRCA. Przegląd systematyczny przeprowadzono w PubMed/Medline, Embase, Cochrane Register of Controlled Trials oraz Web of Science Core Collection z data odcięcia 15 listopada 2019 r. Do przeglądu włączono 18 badań opisujących stosowanie PARPi u pacjentów zarówno z mutacjami somatycznymi jak i germinacyjnymi BRCA. Tylko jedno spośród włączonych badań dotyczyło stosowania olaparybu w leczeniu raka gruczołu krokowego – TOPARP-A.

W badaniu TOPARP-A szesnastu z 49 pacjentów, których można było poddać ocenie, miało odpowiedź na leczenie (33% pacjentów; 95% CI=(20; 48)), przy czym 12 pacjentów otrzymywało badany lek przez ponad 6 miesięcy. Sekwencjonowanie nowej generacji zidentyfikowało homozygotyczne delecje, patogenne mutacje lub oba w genach naprawy DNA – w tym BRCA1/2, ATM, genach anemii Fanconiego i CHEK2 – u 16 z 49 pacjentów, których

można było ocenić (33%). Spośród tych 16 pacjentów 14 (88%) miało odpowiedź na olaparyb, w tym wszystkich siedmiu pacjentów z utratą BRCA2 (czterech z bialleliczną utratą somatyczną i trzech z mutacjami linii zarodkowej) oraz czterech z pięciu pacjentów z aberracjami ATM. Specyfika zestawu biomarkerów wyniosła 94%. Niedokrwistość (u 10 z 50 pacjentów (20%)) i zmęczenie (u 6 z 50 pacjentów (12%)) były najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia.

### 2.2.4.3 Ratta 2020

Niniejsze opracowanie wtórne miało na celu określenie skuteczności PARPi u pacjentów chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z przerzutami. Przegląd systematyczny w bazie PubMed/Medline został przeprowadzony w styczniu 2020 r. Do przeglądu włączono 25 badań opisujących stosowanie PARPi u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, w tym trzy badania dotyczące leczenia z wykorzystaniem olaparybu – TOPARP-A, TOPARP-B i PROfound.

Do badania II fazy TOPARP-A włączono 49 pacjentów z mCRPC wcześniej intensywnie leczonych: wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni docetakselem, 98% otrzymywało abirateron lub enzalutamid, a 58% otrzymywało kabazytaksel. Pierwszorzędowym punktem końcowym tego badania był odsetek odpowiedzi, zdefiniowany jako obiektywna odpowiedź zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1 lub jako zmniejszenie o co najmniej 50% poziomu swoistego antygenu sterczowego (PSA, *ang. Prostate Specific Antigen*) lub potwierdzone zmniejszenie CTC z 5 lub więcej komórek na 7,5 ml krwi do <5 komórek na 7,5 ml. Odsetek odpowiedzi na olaparyb wyniósł 33%; u 22% pacjentów wystąpiło zmniejszenie poziomu PSA o 50% lub więcej, a 19% pacjentów miało potwierdzoną częściową odpowiedź radiologiczną. Szesnastu pacjentów miało udokumentowaną mutację w genach naprawy DNA (w tym w genach BRCA1/2, ATM, niedokrwistości Fanconiego i CHEK2). Spośród nich 14 pacjentów (88%) wykazało odpowiedź na olaparyb, w tym wszystkich siedmiu pacjentów z utratą BRCA2 i czterech z pięciu z aberracjami ATM. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji radiologicznej wyniosła 9,8 miesiąca u pacjentów z nieprawidłowymi mutacjami w porównaniu z 0,7 miesiąca u mężczyzn bez aberracji ( $p < 0,001$ ). Przeżycie całkowite wyniosło odpowiednio 13,8 vs 7,5 miesiąca ( $p = 0,05$ ). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. (AE, *ang. adverse events*) były niedokrwistość (20%), zmęczenie (12%), leukopenia (6%), trombocytopenia (4%) i neutropenia (4%).

Badanie TOPARP-B: było to badanie II fazy z udziałem 98 pacjentów z mCRPC wstępnie wyselekcjonowanymi pod kątem patogennych zmian w odpowiedzi na uszkodzenie DNA. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej 400 mg lub 300 mg olaparybu dwa razy dziennie. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był wskaźnik obiektywnej odpowiedzi, spadek PSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowej i potwierdzone zmniejszenie liczby CTC z 5 lub więcej komórek na 7,5 ml krwi do <5 komórek na 7,5 ml. Po czasie obserwacji, którego mediana wynosiła 24,8 miesiąca ORR wyniósł odpowiednio 54,3% i 39,1% w kohortach pacjentów przyjmujących olaparyb w dawkach 400 mg i 300 mg. Mediana PFS w populacji ogólnej wyniosła 5,4 miesiąca. Zmniejszenie o co najmniej 50% poziomu PSA osiągnięto odpowiednio u 37% i 30,2% pacjentów z podgrupy stosującej olaparyb w dawce 400 mg i 300 mg. Konwersję liczby CTC uzyskano u 53,6% i 48,1% pacjentów w dwóch odpowiednich kohortach dawkowania. Analizy

w podgrupach obejmujących zidentyfikowane nieprawidłowości w genach wykazały następujące wskaźniki odpowiedzi: 83,3% dla BRCA1/2; 57,1% dla PALB2; 36,8% dla ATM; 25% dla CDK12; 20% dla innych mutacji (ATRX, CHEK1, CHEK2, FANCA, FANCF, FANCG, FANCI, FANCM, RAD50, WRN). Największy odsetek pacjentów, u których zaobserwowano zmniejszenie o co najmniej 50% poziomu PSA zaobserwowano w podgrupach BRCA1/2 (76,7%) i PALB2 (66,7%). Wyniki te sugerowały skuteczność kliniczną olaparybu u pacjentów z defektami genów naprawy DNA.

Randomizowane badanie III fazy (PROfound) miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu w porównaniu z NHA (wybór lekarza) u pacjentów z mCRPC, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie lekiem hormonalnym nowej generacji (NCT02987543). Wstępne wyniki zostały przedstawione na kongresie *European Society of Medical Oncology* (ESMO) 2019: pacjentów poddano badaniu przesiewowemu pod kątem występowania mutacji genów HRR w celu określenia częstości występowania takich genów u pacjentów z mCRPC i selekcji pacjentów do badania. Pacjentów przydzielono do dwóch kohort (A i B) zgodnie z występującymi u nich mutacjami genów HRR. Kohorta A obejmowała pacjentów ze zmianami w obrębie genów BRCA1, BRCA2 lub ATM; natomiast kohorta B obejmowała pacjentów ze zmianami w którymkolwiek z 12 innych genów HRR, w tym BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D lub RAD54L. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był rPFS u pacjentów z kohorty A. Zaburzenia HRR, kwalifikujące do włączenia do badania, wykryto u 778 pacjentów (27,9%): najbardziej rozpowszechnionymi mutacjami były BRCA2 (8,7% badanych), następnie CDK12 (6,3%) i ATM (5,9%). Mutację w więcej niż jednym genie HRR wykryto u 59 pacjentów (7,6%), najczęściej BRCA2 u 30 pacjentów, CDK12 u 24 pacjentów i ATM u 13 pacjentów. Mediana rPFS w kohorcie A wynosiła 7,39 miesiąca w grupie olaparybu w porównaniu z 3,55 miesiąca w grupie kontrolnej (abirateron plus prednizon lub enzalutamid) (HR=0,34; 95% CI=(0,25; 0,47), p <0,0001). ORR oceniany za pomocą zaślepionej, niezależnej, centralnej oceny zaobserwowano u 33,3% pacjentów leczonych olaparybem i 2,3% u pacjentów leczonych abirateronem z prednizonem lub enzalutamidem (p<0,0001). Pacjenci leczeni olaparybem wykazywali znacznie dłuższy czas do progresji bólu (w oparciu o najgorszy ból według Brief Pain Inventory-Short Form i stosowanie opioidów). W analizie pośredniej mediana OS w kohorcie A wyniosła 18,5 miesiąca w grupie olaparybu w porównaniu z 15,11 miesiąca w porównaniu z terapią kontrolną (HR=0,64; 95% CI=(0,43; 0,97), p = 0,0173). Ponadto w całej badanej populacji (kohorty A i B) 256 pacjentów było leczonych olaparybem, a 131 otrzymywało enzalutamid lub abirateron z prednizonem według uznania lekarza. Mediana rPFS wynosiła 5,82 miesiąca w grupie pacjentów stosujących olaparyb w porównaniu z 3,52 miesiąca w grupie terapii hormonalnej (HR 0,49; 95% CI 0,38-0,63; p <0,0001). Potwierdzony ORR w poszczególnych kohortach wyniósł 21,7% vs 4,5% (p = 0,0006). W analizie pośredniej mediana OS w populacji ogólnej wyniosła 17,51 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących olaparyb w porównaniu z 14,26 miesiąca w grupie kontrolnej (HR=0,67; 95% CI=(0,49; 0,93), p=0,0063). Zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie olaparybu niż w grupie terapii hormonalnej i obejmowały: niedokrwistość (odpowiednio 46,1% vs 15,4%), nudności (odpowiednio 41,4% vs 19,2%) oraz zmęczenie (odpowiednio 41,0% vs 32,3%).



#### 2.2.4.4 Yi 2019

W ramach niniejszej publikacji dokonano systematycznego przeglądu i metaanalizy w celu oceny korzyści klinicznych PARPi, skupionych głównie na: (1) porównaniu różnic w skuteczności PARPi w populacji HRD w porównaniu z populacją bez HRD; (2) analizując zróżnicowane korzyści kliniczne PARPi w subpopulacjach HRD z mutacją BRCA w porównaniu z subpopulacją HRD BRCA typu dzikiego. Bazy danych PubMed, Embase, Cochrane i Web of Science zostały przeszukane 20 kwietnia 2018 r. Do przeglądu włączono 13 badań porównujących skuteczność PARPi, w tym 1 badanie dotyczące leczenia raka gruczołu krokowego z wykorzystaniem olaparibu – TOPARP-A.

W badaniu TOPARP-A 16 z 49 pacjentów, których można było poddać ocenie, miało odpowiedź na leczenie (33% pacjentów; 95% CI=(20; 48)), przy czym 12 pacjentów otrzymywało badany lek przez ponad 6 miesięcy. Sekwencjonowanie nowej generacji zidentyfikowało homozygotyczne delecje, patogenne mutacje lub oba w genach naprawy DNA – w tym BRCA1/2, ATM, genach anemii Fanconiego i CHEK2 – u 16 z 49 pacjentów, których można było ocenić (33%). Spośród tych 16 pacjentów 14 (88%) miało odpowiedź na olaparyb, w tym wszystkich siedmiu pacjentów z mutacją w genie BRCA2 (czterech z bialleliczną utratą somatyczną i trzech z mutacjami linii zarodkowej) oraz czterech z pięciu pacjentów z aberracjami ATM. Specyfika zestawu biomarkerów wyniosła 94%. Niedokrwistość (u 10 z 50 pacjentów (20%)) i zmęczenie (u 6 z 50 pacjentów (12%)) były najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia, co jest zgodne z wcześniejszymi badaniami olaparybu.

### 2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych

We wszystkich włączonych przeglądach systematycznych odnaleziono informacje o terapii olaparybem w przypadku przerzutowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację. Odnalezionymi w ramach przeglądów badaniami dotyczącymi leczenia olaparybem były TOPARP-A, TOPARP-B i PROfound.

Opracowania wtórne włączone do niniejszego przeglądu systematycznego wskazują na przewagę terapii olaparybem nad NHA zarówno w zakresie rPFS, ORR, jak i OS. Wskazują również na zwiększoną skuteczność olaparybu w przypadku pacjentów, u których wystąpiły mutacje genów rekombinacji homologicznej.

W randomizowanym badaniu klinicznym PROfound terapia olaparybem wykazała lepsze wyniki pod względem skuteczności i bezpieczeństwa niż terapia NHA. Mediana rPFS dla olaparybu i porównywanej terapii NHA w populacji BRCAm wynosiła odpowiednio 9,8 i 3,0 mies. [HR=0,22, 95% CI=(0,15; 0,32)]. ORR wyniósł odpowiednio 43,9% i 0%, a mediana OS odpowiednio 20,1 i 14,4 mies. [HR=0,63 95% CI=(0,42; 0,95)]. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących olaparyb były niedokrwistość, nudności i zmęczenie.

Wyniki badania RCT znajdują potwierdzenie w badaniach jednoramiennych. W badaniu TOPARP-A mediana rPFS wyniosła 9,8 mies. u pacjentów przyjmujących olaparyb i posiadających mutacje HRRm i 2,7 mies. u pacjentów bez tych mutacji. ORR wyniósł 33%, a mediana OS 13,8 mies. w przypadku pacjentów z mutacjami HRRm i 7,5 mies. u pacjentów bez tych mutacji. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczały się:

niedokrwistość (76% pacjentów), zmęczenie (58%) oraz nudności: (36%). W badaniu TO-PARP-B mediana rPFS u wszystkich pacjentów przyjmujących olaparyb wyniosła 5,4 mies., a ORR wynosił 39,1% dla grupy przyjmującej dawkę 300 mg dwa razy dziennie i 54,3% dla grupy przyjmującej dawkę 400 mg dwa razy dziennie.

## 3 Przegląd badań pierwotnych

### 3.1 Metodyka

#### 3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zostały zaprojektowane iteracyjnie, wypróbując i korygując strategię. Pierwsze przeszukiwanie ww. stron wykonano 24 listopada 2020 r, po czym w celu aktualizacji wykonano przeszukiwanie 1 lipca 2021 r.

Strategię przeszukiwania zaprojektowano w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne. Te pierwsze włączano do analizy skuteczności eksperymentalnej, te drugie do analizy skuteczności praktycznej. Oba rodzaje badań wykorzystano w analizie bezpieczeństwa.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych:

- [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov),
- [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu)

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukiwania: 1 lipca 2021 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa olaparybu skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) /EudraVigilance,
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *U.S. Food and Drug Administration*) /MedWatch,
- DrugLib.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 01.07.2021 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 16.

Dodatkowo w analizach wykorzystano niepublikowane jeszcze materiały otrzymane od wnioskodawcy.

### 3.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. 3.1.2 i 3.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 1 lipca 2021 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1).

### 3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa włączono badania, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja – chorzy na rozsianego opornego na kastrację raka gruczołu krokowego;
- interwencja – olaparyb;
- komparator – abirateron, enzalutamid, placebo, brak komparatora lub BSC;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
  - skuteczność:
    - przeżycie wolne od progresji,
    - odpowiedź na leczenie,
    - przeżycie całkowite,
    - czas do wystąpienia progresji bólu;
  - bezpieczeństwo:
    - zdarzenie niepożądane,
    - ciężkie zdarzenie niepożądane,
    - zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
    - zgon z dowolnej przyczyny,
    - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
    - przerwanie leczenia z powodu ciężkiego zdarzenia niepożądanego

- metodyka badania:
  - opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe:
    - do eksperymentalnej analizy skuteczności włączano wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
    - do praktycznej analizy skuteczności włączano wyłącznie badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe,
    - do analizy bezpieczeństwa włączono kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, kliniczne badania kontrolne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania obserwacyjne lub opisowe;
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

### 3.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- metodykę badań:
  - artykuły przeglądowe i pogładowe,
  - listy do redakcji,
  - badania dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych,
  - opisy przypadków, serie przypadków – które uwzględniono jedynie w analizie bezpieczeństwa,
  - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
  - opracowania wtórne,
  - protokoły z badań klinicznych (które uwzględniano jedynie w przypadku braku dostępności wyników z badania).

### 3.1.5 Ocena jakości informacji

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego:

- dla badania z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdz. 19,

- dla badań jednoramiennych oraz opisowych – w skali NICE, którą szczegółowo opisano w rozdz. 20.

Publikacje oceniono również pod kątem

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy (██████████). W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 46.

### **3.1.6 Strategia ekstrakcji danych**

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (██████) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (██████) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

## **3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla interwencji**

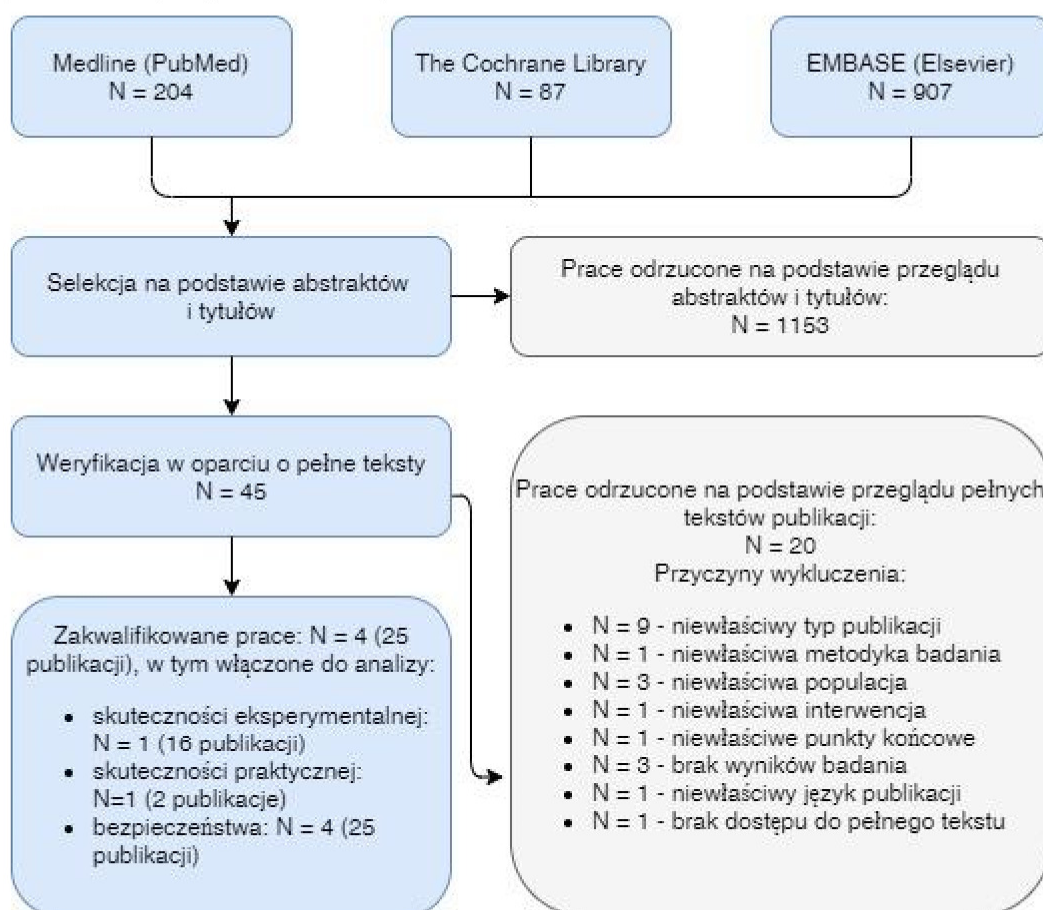
### **3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań**

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla olaparybu oceniono wstępnie 1 198 abstraktów. Po selekcji na podstawie tytułów i abstraktów zidentyfikowano 45 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. 3.1.2 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 18 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono cztery badania (w 25 publikacjach). Wszystkie badania zostały włączone do analizy bezpieczeństwa. Tylko jedno badanie, spośród włączonych, dotyczyło skuteczności eksperymentalnej. Odnaleziono również jedno badanie dotyczące skuteczności praktycznej. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 13.2 i 14.2. W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia (por. 3.1.2).

Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 3). Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 23.

**Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – badania pierwotne (diagram PRISMA).**



### 3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz <http://clinicaltrials.gov> (por. Tab. 4) oraz <http://clinicaltrialregister.eu> (por. Tab. 5). Odnaleziono dwa badania, które zostały włączone do niniejszego przeglądu, oraz osiem badań, które wykluczono. Wszystkie wykluczone badania są w trakcie trwania (z czego trzy wciąż prowadzi rekrutację, a rekrutacja do

jednego nie została jeszcze rozpoczęta). Dla żadnego z wykluczonych badań nie opublikowano wyników (również na stronach niniejszych baz).

**Tab. 4. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukiwania: 12.07.2021 r.**

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania*
<b>badania włączone do niniejszego przeglądu</b>					
1.	NCT02987543	Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound Study)	wyniki dostępne	badanie w toku, nierekrutujące uczestników	PROfound Study
2.	NCT01682772	TOPARP: A Phase II Trial of Olaparib in Patients With Advanced Castration Resistant Prostate Cancer (TOPARP)	brak wyników	badanie w toku, nie rekrutujące uczestników	TOPARP
<b>badania wykluczone z niniejszego przeglądu</b>					
1.	NCT03787680	Targeting Resistant Prostate Cancer With ATR and PARP Inhibition (TRAP Trial)	brak wyników	rekrutacja uczestników	TRAP Trial
2.	NCT03874884	177Lu-PSMA-617 Therapy and Olaparib in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (LuPARP)	brak wyników	rekrutacja uczestników	LuPARP
3.	NCT03432897	BrUOG 337: Olaparib Prior to Radical Prostatectomy For Patients With Locally Advanced Prostate Cancer and Defects in DNA Repair Genes (337)	brak wyników	rekrutacja uczestników	
4.	NCT04951492	Olaparib for the Treatment of Castration Resistant Prostate Adenocarcinoma	brak wyników	rekrutacja nierozpoczęta	

\* Nazwa badania lub kod protokołu sponsora.

**Tab. 5. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukiwania: 12.07.2021 r.**

Nr	Numer EudraCT / NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania*
<b>badania włączone do niniejszego przeglądu</b>					
1.	2016-000300-28	A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who have Failed Prior Treatment with a New Hormonal Agent and	brak dostępnych wyników na stronie internetowej	według protokołu badanie trwa w Szwecji, Hiszpani i Francji	PROfound



Nr	Numer Eu-draCT / NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania*
		Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations			
2.	2011-000601-49	TOPARP: Phase II Trial of Olaparib in Patients with Advanced Castration Resistant Prostate Cancer.	brak wyników	badanie w toku	TOPARP
<b>badania wykluczone z niniejszego przeglądu</b>					
1.	2017-001469-26	Phase II trial evaluating olaparib maintenance in patients with MCRPC after docetaxel treatment reaching partial or stable response.	brak wyników	badanie w toku	SOGUG-2016-A-IEC(PRO)-12
2.	2018-003007-19	A Phase 2 Study of Olaparib Monotherapy in Participants with Previously Treated, Homologous Recombination Repair Mutation (HRRm) or Homologous Recombination Deficiency (HRD) Positive Advanced Cancer	brak wyników	badanie w toku	MK-7339-002
3.	2010-022278-15	A Phase II, Open Label, Non Randomised, Non Comparative, Multicentre Study to Assess the Efficacy And Safety of Olaparib Given Orally Twice Daily in Patients With Advanced Cancers Who Have A Confirmed Genetic BRCA1 And/Or BRCA2 Mutation	brak wyników	badanie w toku	D0810C00042
4.	2018-002966-37	Efficacy of Olaparib in advanced cancers occurring in patients with germline mutations or somatic tumor mutations in homologous recombination genes	brak wyników	badanie w toku	Precision 2 - Olaparib

\* Nazwa badania lub kod protokołu sponsora.

### 3.2.3 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji

Włączono cztery badania: PROfound, TOPARP-A, TOPARP-B i Marshall 2019. Wszystkie odnalezione badania zostały włączone do analizy bezpieczeństwa.

Do analizy skuteczności eksperymentalnej włączono jedno z nich – badanie PROfound – jedyne odnalezione randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność olaparybu.

Ponadto jedno badanie – Marshall 2019 – włączono do analizy skuteczności praktycznej.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do niniejszego przeglądu (por. Tab. 6). Pełną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 23.

Tab. 6. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy (superiority, non-inferiority, equivalence)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
PROfound	IIA	superiority	214 ośrodków	USA, Argentyna, Australia, Austria, Brazylia, Kanada, Chiny, Dania, Francja, Niemcy, Izrael, Włochy, Japonia, Republika Korei, Holandia, Norwegia, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Turcja, Wielka Brytania	olaparyb (w dawce 300 mg dwa razy na dobę)	enzalutamid (w dawce 160 mg raz na dobę) lub abirateron (w dawce 1 000 mg raz na dobę plus prednizon w dacie 5 mg dwa razy na dobę) – zgodnie z wyborem lekarza	mężczyźni z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację z przerzutami i mutacją genów HRR, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie środkami hormonalnymi nowej generacji	AstraZeneca
TOPARP-A	IID	n.d.	7 ośrodków	Wielka Brytania	olaparyb (w dawce 400 mg dwa razy na dobę)	n.d.	pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego	AstraZeneca
TOPARP-B	IID	n.d.	17 ośrodków	Wielka Brytania	olaparyb (w dawce 300 oraz 400 mg dwa razy na dobę)	n.d.	pacjenci z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego	AstraZeneca

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
Marshall 2019	badanie obserwacyjne RWE	n.d. hipotezy (superiority, non-inferiority, equivalence)	3 ośrodki	USA	olaparib (w dawce 300 mg przyjmowany doustnie dwa razy dziennie)	n.d.	mężczyźni z mCRPC i patogennymi mutacjami linii germinalnej i/lub somatycznej BRCA1/2 lub ATM	częściowe wsparcie†

\* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].

† AstraZeneca dostarczyła olaparib bezpłatnie i częściowo we współpracy z National Institute for Health Research Cancer Research Network, ale nie odgrywała żadnej innej roli w niniejszym badaniu.

‡ częściowe wsparcie przez National Institutes of Health Cancer Center Support Grants P30 CA006973 i P30 CA015704, Pacific Northwest Prostate Cancer SPORE CA097186, Department of Defense grant W81XWH-16-PCRP-CCRSA, the Patrick C. Walsh Research Fund oraz Institute for Prostate Cancer Research and Prostate Cancer Foundation Awards.

HRR — naprawa rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination repair*); mCRPC — oporny na kastrację rak prostaty z przerzutami (ang. *metastatic castration resistant prostate cancer*); n.d. — nie dotyczy; RWE — ang. *real world evidence*; USA — Stany Zjednoczone (ang. *United States of America*).

### 3.2.4 Ocena jakości danych

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 3.2.5.

Do niniejszego przeglądu dotyczącego interwencji włączono jedno badanie RCT – PROfound. Badanie PROfound miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu i enzalutamidu bądź abirateronu. Badanie porównywało olaparyb w dawce 300 mg dwa razy na dobę z enzalutamidem w dawce 160 mg raz na dobę lub abirateronem w dawce 1 000 mg raz na dobę w połączeniu z prednizonem w dawce 5 mg dwa razy na dobę – zgodnie z wyborem lekarza. Oceniono, że badanie PROfound charakteryzuje się wysokim ryzykiem błędu systematycznego, z powodu braku zaślepienia. Analiza skuteczności we włączonych badaniach została przeprowadzona w populacji pacjentów, u których przeprowadzono randomizację, natomiast analiza bezpieczeństwa obejmowała pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku (tzw. populacja bezpieczeństwa).

Do przeglądu włączono także trzy badania jednoramienne: TOPARP-A, TOPARP-B, Marshall 2019. Każde z badań otrzymało 7 punktów według skali NICE.

### 3.2.5 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu PROfound oceniono na wysokie (por. Tab. 7).

**Tab. 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu PROfound.**

<b>Badanie</b>	PROfound
<b>Randomizacja</b>	niskie
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	niskie
<b>Zaślepienie badaczy i pacjentów</b>	wysokie*
<b>Zaślepienie oceny efektów</b>	wysokie*
<b>Niekompletne dane zaadresowane</b>	niskie
<b>Selektywne raportowanie</b>	niskie
<b>Ogólne ryzyko błędu</b>	wysokie

\*W badaniu oceniono skuteczność na podstawie zaślepionego, niezależnego przeglądu centralnego dla przeżycia wolnego od progresji w oparciu o obrazowanie u pacjentów ze zmianami w BRCA1, BRCA2 lub ATM.

Ogólne ryzyko błędu zostało ocenione jako wysokie w związku z brakiem zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów. Warto jednak wziąć pod uwagę, że brak zaślepienia w badaniu ProFound wynikał z zastosowania wielu różnych interwencji, podawanych doustnie w różnej postaci (tabletki oraz kapsułki) i z konieczności komedykacji w przypadku tylko jednej z interwencji – w przypadku leczenia abirateronem dodatkowo podawany był prednizon. Zaślepienie badania nie było obiektywnie możliwe ze względu na postać i schemat dawkowania leków w poszczególnych grupach. W grupie badanej pacjenci

otrzymywali dwa razy dziennie po dwie tabletki powlekane olaparybu. W grupie kontrolnej część chorych otrzymywała enzalutamid w postaci kapsułek lub tabletek (4 kapsułki lub 4 tabletki raz na dobę), natomiast pozostali chorzy otrzymywali abirateron w postaci tabletek (4 tabletki po 250 mg lub 2 tabletki po 500 mg raz na dobę) oraz dodatkowo prednizon doustnie dwa razy na dobę. Liczba i zróżnicowanie postaci terapii otrzymywanych przez pacjentów wpłynęło na brak możliwości przeprowadzenia zaślepienia, co zostało podkreślone również przez Europejską Agencję Leków w dokumencie EPAR. [EMA 2020]

Ze względu na brak zaślepienia pierwszym punktem końcowym wybranym do oceny skuteczności był rPFS w ocenie zaślepionego niezależnego komitetu oceniającego (BICR ang. *blinded independent review committee*), a nie w ocenie badacza. Taka decyzja pozwoliła na zminimalizowanie ryzyka błędu systematycznego.

Ponieważ w sytuacji braku możliwości wykonania badania z zaślepieniem do oceny efektów leczenia wybrano ocenę niezależnej komisji BICR, ryzyko błędu związanego z zaślepieniem badaczy należałoby uznać za zmniejszone. Dodatkowo należy zauważyć, że brak zaślepienia nie wpływa na zmianę częstości raportowania wystąpienia takich obiektywnych punktów końcowych jak np. zgon.

Jakość pozostałych badań oceniono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w skali NICE na 7 punktów (por. Tab. 8).

**Tab. 8. Ocena jakości badań jednoramiennych dla interwencji wg NICE.**

Pytanie	TOPARP-A	TOPARP-B	Marshall 2019
Czy badanie zostało przeprowadzone w więcej niż jednym centrum?	tak	tak	tak
Czy precyzyjnie opisano cel badania?	tak	tak	tak
Czy precyzyjnie zdefiniowano kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku)?	tak	tak	tak
Czy precyzyjnie zdefiniowano raportowane punkty końcowe?	tak	tak	tak
Czy dane zbierano prospektywnie?	tak	tak	nie
Czy wyraźnie opisano, że pacjenci byli rekrutowani do badania kolejno?	nie	nie	tak
Czy dokładnie opisano główne wyniki badania?	tak	tak	tak
Czy sklasyfikowano poszczególne punkty końcowe (np. jako stopień zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki testu, charakterystyka pacjentów)?	tak	tak	tak
<b>ŁĄCZNIE (maks. 8 pkt)</b>	<b>7 pkt</b>	<b>7 pkt</b>	<b>7 pkt</b>

## 4 Analiza heterogeniczności badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Dodatkowo należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione.

Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna – zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
- heterogeniczność metodyczna – zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
- heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencje zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego efektu interwencji niż wynikałoby to z wyłącznie błędu losowego. Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów [Cochrane Collaboration].

W przypadku zmienności metodycznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodycznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Również różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące zróżnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności metodycznej lub różnic w ocenianych wynikach wskazują, że badania nie szacują tej samej ilości, ale niekoniecznie sugerują, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodyczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

Na podstawie przeprowadzonej analizy badań pierwotnych włączonych do przeglądu (rozd. 23) możliwe było zestawienie najważniejszych różnic między badaniami. Przedstawiono je w poniższych rozdziałach (rozd. 4.1 i 4.2).

### 4.1 Heterogeniczność kliniczna

Szczegóły dotyczące charakterystyki włączonych badań opisano w rozdz. 23. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące heterogeniczności klinicznej.

Spośród badań włączonych do niniejszej analizy, tylko jedno było randomizowanym badaniem klinicznym porównującym olaparyb z lekami hormonalnymi nowej generacji.

Włączone badania różniły się pod względem wielkości – dotyczyło to zarówno liczebności populacji, jak i liczby ośrodków, w których były przeprowadzane. Do badania PROfound włączono 387 pacjentów. Mniej licznym badaniem, do którego włączono 98 pacjentów, było badanie TOPARP-B. W badaniu TOPARP-A oraz Marshall 2019 grupy były znacząco mniej liczne (obejmowały odpowiednio 50 i 23 pacjentów). Najwięcej ośrodków brało udział w badaniu PROfound – 214 ośrodków, w badaniu TOPARP-B udział wzięło 17 ośrodków, zaś badania TOPARP-A i Marshall 2019 przeprowadzono w kilku ośrodkach (odpowiednio w siedmiu i w trzech).

Porównując charakterystykę włączonych pacjentów w poszczególnych badaniach nie zidentyfikowano istotnych różnic. We wszystkich badaniach populację stanowili mężczyźni z zaawansowanym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z medianą wieku ok. 70 lat. W każdym z włączonych badań ponad 50% pacjentów miało wynik w skali Gleasona  $\geq 8$ . Najczęstszymi mutacjami występującymi wśród pacjentów były mutacje w obrębie genów BRCA1/2 oraz ATM. Wszyscy pacjenci stosowali wcześniej terapię hormonalną octanem abirateronu lub enzalutamidem.

Rozbieżności między włączonymi badaniami zaobserwowano w zakresie dawkowania wnioskowanego leku. W badaniach PROfound oraz Marshall 2019, włączonymi do analizy skuteczności (odpowiednio eksperymentalnej oraz praktycznej), pacjenci stosowali olaparyb według schematu dawkowania zgodnego z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (tj. w dawce 300 mg dwa razy dziennie). Natomiast w badaniach jednoramiennych uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa pacjenci byli leczeni olaparybem w dawce 400 mg dwa razy dziennie. Badanie TOPARP-B obejmowało zarówno grupę pacjentów stosujących olaparyb w dawce 300 mg, jak i grupie pacjentów stosujących olaparyb w dawce 400 mg (dwa razy dziennie).

## 4.2 Heterogeniczność metodyczna

Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 23. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące heterogeniczności metodologicznej.

Do analizy zostało włączone jedno badanie obserwacyjne RWE. Wszystkie badania były wieloośrodkowe, a jedyne odnalezione badanie RCT było typu *superiority*.

Jak już wspomniano wyżej, badania różniły się wielkością – populacja badania PROfound była znacznie większa niż w przypadku pozostałych badań.

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane jedyne odnalezione badanie RCT określono jako wysokie ze względu na brak zaślepienia. Należy jednak pamiętać, że ryzyko błędu związane z brakiem zaślepienia badaczy zostało zminimalizowane poprzez ocenę skuteczności dla przeżycia wolnego od progresji przez zaślepiiony niezależny komitet oceniający. Pozostałe badania otrzymały 7 pkt. wg skali NICE.

## 4.3 Podsumowanie

W badaniach włączonych do niniejszej analizy zidentyfikowano następujące istotne różnice kliniczne oraz metodologiczne w zakresie:

- wielkości badania – liczebność populacji oraz liczba ośrodków przeprowadzających badanie,
- schematu dawkowania olaparybu,
- typu badania – badanie PROfound jest badaniem RCT, badanie Marshall 2019 jest badaniem obserwacyjnym RWE, a pozostałe włączone badania są jednoramienne.



## 5 Strategia analizy badań

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub *p-value* odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano z wykresów, jeśli nie zamieszczono ich w postaci liczbowej. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez przemnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).

Wyniki analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu *p*, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym *p*.

Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego (SD, ang. *standard deviation*), różnicy średnich i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości *p*. W przypadku, gdy w badaniu raportowana była jedynie różnica efektu i wartość *p* nie wyznaczano średniej i odchylenia standardowego (SD, ang. *standard deviation*) dla średniej.

Wyniki różnicy ryzyka (RD) przedstawiano zawsze jako punkty procentowe (p.p.).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.3 oraz arkusza MS Excel 2016.

## 6 Analiza skuteczności eksperymentalnej

W poniższych podrozdziałach przedstawiono projekt i założenia statystyczne, a także wyniki badania PROfound, dotyczące populacji pacjentów z mutacjami w genach naprawy rekombinacji homologicznej BRCA1 i BRCA2 oraz najbardziej zbliżonej do niej populacji składającej się z pacjentów z mutacjami w genach BRCA1, BRCA2 oraz ATM, opisaney w badaniu PROfound jako kohorta A.

### 6.1.1 Projekt badania PROfound

Zakwalifikowani do badania PROfound pacjenci zostali przypisani do jednej z dwóch kohort w zależności od występujących u nich mutacji genów:

- pacjenci z co najmniej jedną zmianą w genach BRCA1, BRCA2 lub ATM zostali przypisani do kohorty A, niezależnie od współwystępujących zmian w którymkolwiek z określonych wcześniej pozostałych genów;
- pacjenci, u których mutacje wystąpiły w którymkolwiek z pozostałych 12 genów (BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L) zostali przypisani do kohorty B.

Ogólna populacja składała się z pacjentów z kohorty A, liczącej 245 pacjentów i kohorty B, liczącej 142 pacjentów (tj. pacjentów z mutacją w dowolnym z 12 wcześniej określonych genów). Z kolei populacja uwzględniona we wniosku to pacjenci z mutacjami BRCA 1/2, czyli populacja zawężona od kohorty A o grupę pacjentów z mutacjami ATM.

Grupa pacjentów uwzględniona we wniosku refundacyjnym jest zgodna ze wskazaniem zarejestrowanym wg EMA leku Lynparza.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni (w stosunku 2:1) do otrzymywania olaparybu lub NHA (enzalutamidu bądź abirateronu, w zależności od decyzji lekarza). Randomizacja była stratyfikowana według wcześniejszego stosowania taksanów (tak lub nie) i występowania mierzalnych zmian chorobowych (tak lub nie). Mierzalność zmian określali badacze na początku badania zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1 (najdłuższa średnica zmian w tkankach miękkich  $\geq 10$  mm; najkrótszy wymiar zmian w węzłach chłonnych  $\geq 15$  mm). Status mutacji BRCA nie był czynnikiem stratyfikacyjnym, z czego wynikała rozbieżność w liczebności grup badanej oraz kontrolnej.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był oparty na obrazowaniu czas przeżycia bez progresji choroby. W związku z brakiem możliwości zaślepienia badania, wynikającym z liczby i zróżnicowania postaci terapii otrzymywanych przez pacjentów, pierwszorzędowny punkt końcowy oceniany był przez zaślepiiony niezależny komitet oceniający. Pozwoliło to na zminimalizowanie ryzyka błędu systematycznego.

Wybór OS jako pierwszorzędownego punktu końcowego byłby problematyczny, ponieważ zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie EPAR, przy stosunkowo niewielkiej liczbie pacjentów, wyselekcjonowanych pod kątem obecności konkretnych biomarkerów, osiągnięcie wystarczającej mocy testu mogłoby być utrudnione. Wyniki mogłyby zostać dodatkowo

zakłócone w związku z możliwością przejścia pacjentów z ramienia NHA na terapię olaparybem.

W badaniu w grupie kontrolnej zastosowano terapię NHA u pacjentów leczonych wcześniej NHA. Takie postępowanie było zalecane w wytycznych światowych organizacji w roku rozpoczęcia badania (2016 r.) i nadal jest zalecane przez niektóre organizacje, np. National Comprehensive Cancer Network. [NCCN 2021 i ASCO 2019]

Pacjenci z grupy kontrolnej mieli możliwość przejścia na terapię olaparybem w przypadku stwierdzonej progresji w oparciu o obrazowanie. Taki zapis w protokole badania podyktowany był względami etycznymi i uwzględniał stopień zaawansowania choroby i stan pacjentów w badanej populacji. Pomimo pozwolenia na takie przejście i wysokiego odsetka pacjentów z grupy kontrolnej, którzy skorzystali z tej możliwości (66% pacjentów w kohorcie A), wyniki dotyczące OS w kohorcie A osiągnęły istotność statystyczną. Dodatkowo, po zastosowaniu metody korygowania wyników o fakt cross-over, wyniki wykazały jeszcze większą przewagę terapii olaparybem – HR=0,42 (0,19; 0,91) po korekcie cross over i HR=0,69 (0,50; 0,97) przed korektą.

W momencie rozpoczęcia badania PROfound wśród NHA lub terapii antyandrogenowych nowej generacji zatwierdzonymi lekami były jedynie abirateron i enzalutamid. Jednak od tego czasu w leczeniu raka gruczołu krokowego zostały zatwierdzone również inne NHA. Biorąc pod uwagę mechanizm działania NHA, które albo blokują biosyntezę androgenów (tj. abirateron) albo zapobiegają stymulowaniu przez androgeny komórek raka prostaty poprzez blokadę receptorów androgenowych na tych komórkach (np. enzalutamid), uznano za zasadne ekstrapolację wyników uzyskanych podczas wcześniejszego stosowania enzalutamidu na inne leki z tej samej klasy, które są podobne pod względem mechanizmu działania i pod względem terapeutycznym. Pacjenci z BRCAm, u których nie powiodła się ani terapia abirateronem, ani enzalutamidem, wydają się odnosić podobne korzyści kliniczne z leczenia olaparybem.

### 6.1.2 Założenia statystyczne badania PROfound

Dane dotyczące skuteczności analizowano w populacji ITT, a dane dotyczące bezpieczeństwa podano dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Przy wielkości próby około 240 pacjentów w kohorcie A wystąpienie 143 zdarzeń progresji choroby lub zgonu (w przybliżeniu 60% tzw. dojrzałości danych, ang. *data maturity*) zapewniłoby moc badania na poziomie 95%, przy dwustronnym poziomie istotności wynoszącym 5%, aby wykazać istotną różnicę w przeżyciu wolnym od progresji w oparciu o obrazowanie między grupą olaparybu a grupą kontrolną przy założeniu współczynnika ryzyka progresji lub zgonu wynoszącego 0,53. Dla punktów końcowych polegających na czasie do wystąpienia zdarzenia, czyli przeżycia wolnego od progresji na podstawie obrazowania (rPFS), czasu do progresji bólu (TTPP) i przeżycia całkowitego (OS) wartości P obliczono za pomocą stratyfikowanych testów log-rank. Współczynniki ryzyka i 95% przedziały ufności obliczono przy użyciu modeli proporcjonalnego ryzyka Coxa z czynnikami stratyfikacji jako zmiennymi towarzyszącymi. Do obliczenia median rPFS, TTPP i OS dla każdej grupy badanej zastosowano metodę Kaplana-Meiera. Do analizy obiektywnych odpowiedzi wykorzystano modele regresji logistycznej, uwzględniające zmienne wykorzystane do stratyfikacji. [de Bono 2020]

Do kontroli wskaźnika błędów typu I dla całego badania zastosowano metodę porównań wielokrotnych. Jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy w kohorcie A wykazywał istotność statystyczną, badanie kluczowych drugorzędowych punktów końcowych miało być przeprowadzone w sposób hierarchiczny: odsetek obiektywnych odpowiedzi (w kohorcie A), przeżycie bez progresji na podstawie obrazowania (w całej populacji, tj. kohorcie A+B), czas do progresji bólu (w kohorcie A) i przeżycie całkowite (w kohorcie A), zgodnie z sekwencyjnym obliczeniem dwustronnego poziomu alfa 0,05. Jeśli chodzi o przeżycie całkowite, dwustronny poziom alfa wynoszący 5% podzielono w analizie okresowej (0,01) i końcowej (0,047) przy użyciu funkcji O'Briena-Fleminga. [de Bono 2020]

Wykorzystanie opisanych powyżej założeń pozwoliło na uzyskanie istotnych statystycznie wyników dla kohorty A badania PROfound. Wyniki dla nieco węższej wnioskowanej populacji pacjentów z mutacjami BRCA1/2 przedstawione w poniższych podrozdziałach były istotne klinicznie i wykazywały jeszcze większą korzyść z terapii olaparybem niż wyniki dla kohorty A.

## 6.2 Wyniki badania PROfound

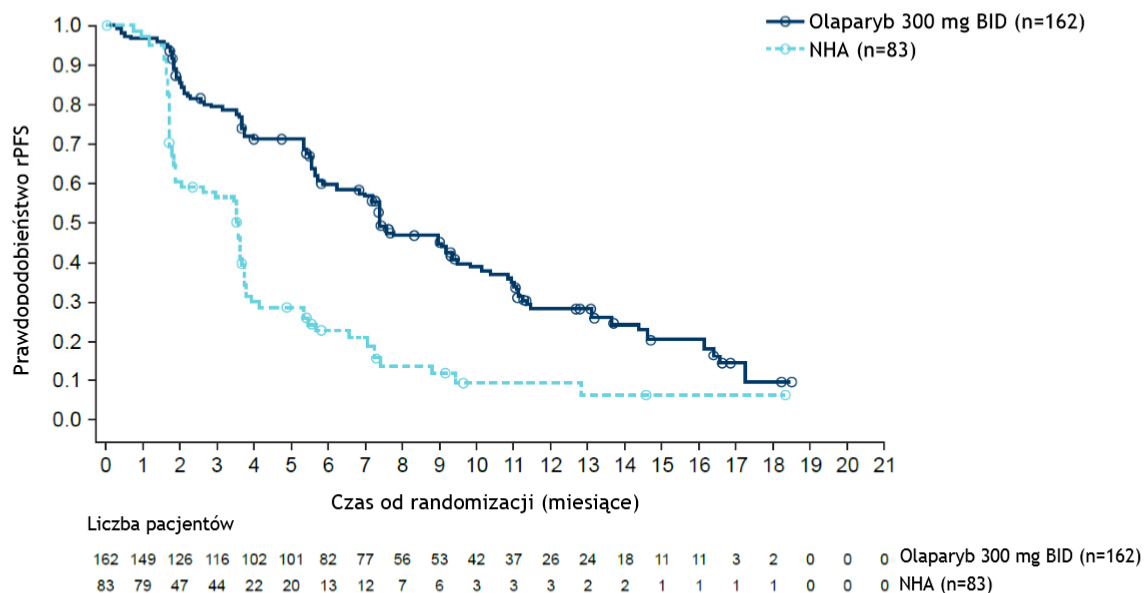
### 6.2.1 Przeżycie wolne od progresji w oparciu o obrazowanie, DCO1

Badanie PROfound wykazało klinicznie istotną poprawę mediany rPFS po zastosowaniu olaparybu w porównaniu z NHA w populacji BRCAM – terapia olaparybem wiązała się z 78% redukcją ryzyka rPFS ocenianego przez BICR, co odpowiadało wydłużeniu przeżycia wolnego od progresji o 6,8 miesiąca po zastosowaniu olaparybu w porównaniu z NHA wybranym przez lekarza (9,8 miesiąca 95% CI=(7,6; 11,3) vs 3,0 miesiąca 95% CI=(1,8; 3,6); [HR=0,22, 95% CI=(0,15; 0,32) (dojrzałość danych 71%; DCO1 (ang. *data cut off*), 04.06.2019). Wyniki te są spójne z wynikami w kohorcie A, gdzie olaparyb wiązał się z istotnym statystycznie i istotnym klinicznie 66% zmniejszeniem ryzyka rPFS ocenianego przez BICR, co odpowiadało przewadze 3,8 miesiąca w porównaniu z NHA [7,4 miesiąca vs 3,6 miesiąca; HR=0,34, 95% CI=(0,25; 0,47);  $p < 0,0001$ ]. [de Bono 2020, dane wnioskodawcy]

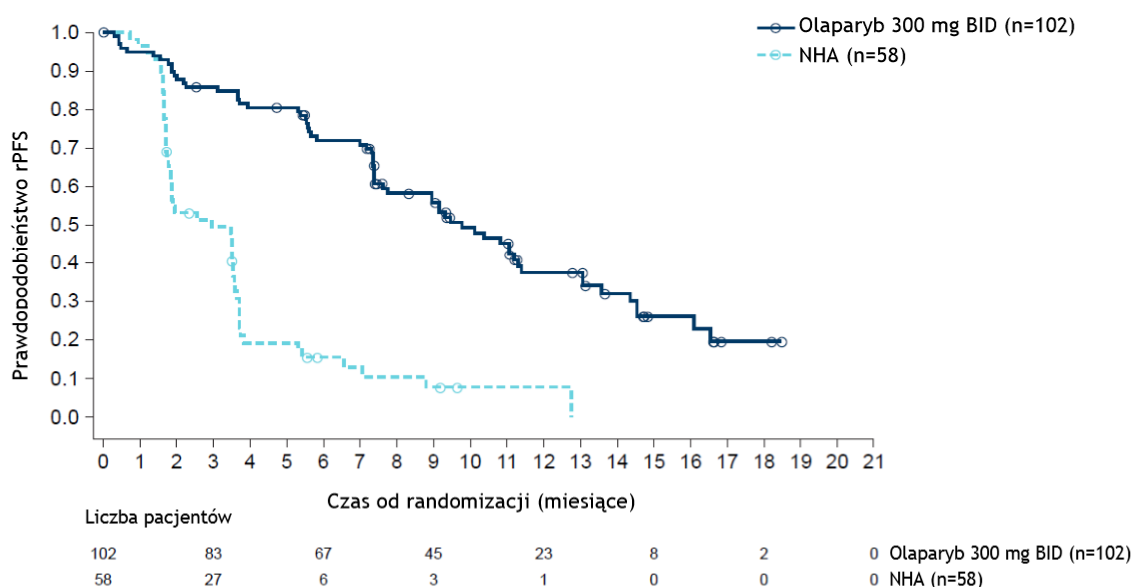
Dodatkowo w dokumencie EPAR pojawia się stwierdzenie, że „wystąpiła statystycznie istotna poprawa rPFS w ocenie BICR dla olaparybu w porównaniu z grupą NHA wybraną przez badaczy u pacjentów z mutacjami BRCA1/2”. [EMA 2020]

Poniższe wykresy Kaplana-Meiera przedstawiają rPFS oceniane przez BICR w kohorcie A (mutacje BRCA1, BRCA2 i/lub ATM) oraz w populacji BRCAM (mutacje BRCA1 i/lub BRCA2).

Wykres 1 rPFS oceniane przez BICR w kohorcie A



Wykres 2 rPFS oceniane przez BICR w populacji BRCAM



Opracowanie własne na podstawie danych wnioskodawcy

Tab. 9 Przeżycie wolne od progresji w oparciu o obrazowanie

rPFS*	Kohorta A		Populacja BRCAM	
	Olaparyb 300 mg BID (n = 162)	NHA (n = 83)	Olaparyb 300 mg BID (n = 102)	NHA (n = 58)
Liczba zdarzeń, n (%)	106 (65,4)	68 (81,9)	62 (60,8)	51 (87,9)
Mediana rPFS, miesiące (95% CI)	7,39 (6,24-9,33)	3,55 (1,91-3,71)	9,79 (7,62-11,30)	2,96 (1,81-3,55)
HR (95% CI)	0,34 (0,25-0,47); $p < 0,0001$		0,22 (0,15-0,32)	

\*Progresja choroby, oceniana na podstawie BICR i zdefiniowana przez RECIST (Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych) wersja 1.1 i/lub PCWG3 (Grupa Robocza Badań Klinicznych dot. Raka Prostaty, ang. *Prostate Cancer Clinical Trials. Working Group*) lub zgon (z dowolnej przyczyny przy braku progresji) niezależnie od tego, czy pacjent wycofał się z randomizowanej terapii, czy otrzymał inną terapię przeciwnowotworową przed progresją.

BID – dwa razy dziennie CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka n – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); OR – iloraz szans;

Źródło: de Bono 2020, dane wnioskodawcy.

Analiza wrażliwości rPFS ocenianego przez badacza w populacji BRCAM potwierdziła wiarygodność analizy rPFS ocenianego przez BICR. Terapia olaparybem była związana z 7,9-miesięcznym wzrostem rPFS w ocenie badacza w porównaniu z NHA (9,8 miesiąca 95% CI=[8,6; 12,7] vs 1,9 miesiąca 95% CI=[1,7; 3,6]; HR 0,17 95% CI=[0,11-0,27]);

Wyniki te są spójne z analizą wrażliwości dla Kohorty A: terapia olaparybem była związana z klinicznie znaczącym wzrostem rPFS w ocenie badacza o 6,2 miesiąca w porównaniu z terapią NHA (9,8 miesiąca vs 3,6 miesiąca; HR=0,24 95% CI=(0,17; 0,34);  $p < 0,0001$ ).

**Tab. 10** Analiza wrażliwości: rPFS w ocenie badacza.

Analiza wrażliwości: rPFS w ocenie badacza.	Kohorta A		Populacja BRCAM	
	Olaparyb 300 mg BID (n = 162)	NHA (n = 83)	Olaparyb 300 mg BID (n = 102)	NHA (n = 58)
Liczba zdarzeń, n (%)	95 (58,6)	66 (79,5)	61 (59,8)	49 (84,5)
Mediana rPFS, miesiące (95% CI)	9,79 (8,74-12,65)	3,55 (1,87-3,71)	9,79 (8,57-12,65)	1,91 (1,74-3,61)
HR (95% CI)	0,24 (0,17-0,34); $p < 0,0001$		0,172 (0,111-0,267)	
rPFS po 6 miesiącach %	70,49	24,49	73,36	18,85
rPFS po 12 miesiącach %	42,39	2,76	41,33	0,00

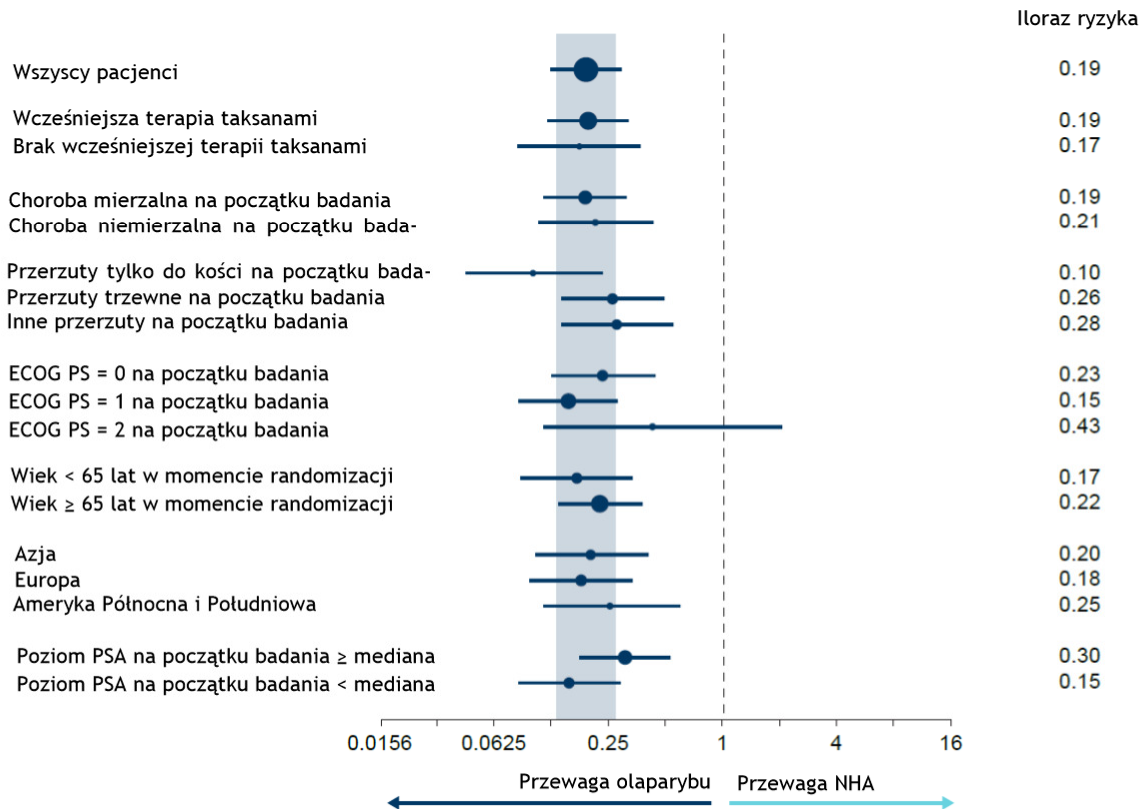
\*Progresja choroby, oceniana przez badacza i zdefiniowana przez RECIST (Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych) wersja 1.1 i/lub PCWG3 (Grupa Robocza Badań Klinicznych dot. Raka Prostaty, ang. *Prostate Cancer Clinical Trials. Working Group*) lub zgon (z dowolnej przyczyny przy braku progresji) niezależnie od tego, czy pacjent wycofał się z randomizowanej terapii, czy otrzymał inną terapię przeciwnowotworową przed progresją.

BID – dwa razy dziennie CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka n – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); OR – iloraz szans;

Źródło: de Bono 2020, dane wnioskodawcy.

Aby ocenić spójność efektu leczenia u pacjentów o różnej charakterystyce wyjściowej, przeprowadzono analizę rPFS ocenianego przez BICR w populacji BRCAM dla ośmiu wstępnie określonych podgrup. Wyniki były spójne we wszystkich predefiniowanych podgrupach i zasadniczo podobne do równoważnych wyników w kohorcie A. Zaobserwowano klinicznie istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby radiologicznej lub zgonu u pacjentów, którzy otrzymywali olaparyb w porównaniu z pacjentami w ramieniu NHA. Ze względu na małą liczebność podgrup, moc testu nie była wystarczająca do wykazania istotności statystycznej wyników, badanie miało na celu jedynie potwierdzenie spójności efektu leczenia. Nie stwierdzono różnicującego efektu leczenia w ośmiu wstępnie określonych podgrupach.

**Wykres 3 Analiza rPFS ocenianego przez BICR dla wstępnie określonych podgrup w populacji BRCAM (mutacje BRCA1 i/lub BRCA2).**



ECOG PS – stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group; NHA – lek hormonalny nowej generacji; PSA – antygen specyficzny dla prostaty; rPFS – przeżycie wolne od progresji radiograficznej.

Opracowanie własne na podstawie danych wnioskodawcy

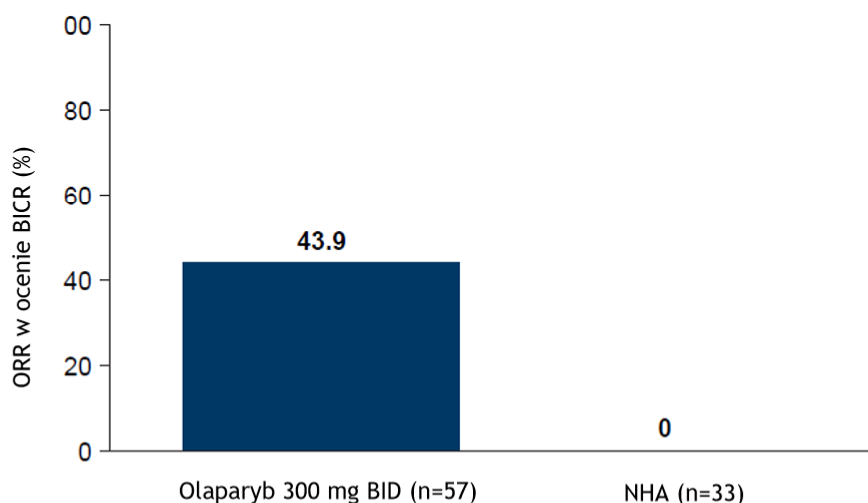
## 6.2.2 Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), DC01

Łącznie 25 pacjentów (43,9%) w ramieniu olaparuby w populacji BRCAM osiągnęło obiektywną odpowiedź w porównaniu z brakiem takich pacjentów w ramieniu NHA (obliczenie OR i 95% CI nie było możliwe). Wyniki te są spójne z wynikami w kohorcie A: 28 pacjentów (33,3%) osiągnęło obiektywną odpowiedź w ramieniu olaparuby w porównaniu z jednym pacjentem (2,3%) w ramieniu NHA (OR=20,86 95% CI=(4,18; 379,18);  $p < 0,0001$ ); Należy zachować ostrożność podczas interpretacji tych wyników, ponieważ niewielu pacjentów lub żaden z nich (w przypadku populacji BRCAM) nie uzyskał obiektywnej odpowiedzi w ramieniu NHA. [de Bono 2020, dane wnioskodawcy]

Poniższy wykres przedstawia odsetek obiektywnych odpowiedzi oceniany przez BICR w populacji pacjentów z mutacjami genów BRCA1 i BRCA2.



**Wykres 4 ORR potwierdzony oceną BICR w populacji BRCAm (mutacje BRCA1 i/lub BRCA2).**



**Tab. 11 Odsetek obiektywnych odpowiedzi w kohorcie A i populacji BRCAm**

ORR*	Kohorta A		Populacja BRCAm	
	Olaparyb 300 mg BID (n = 162)	NHA (n = 83)	Olaparyb 300 mg BID (n = 102)	NHA (n = 58)
Liczba pacjentów, n	84	43	57	33
Liczba odpowiedzi, n (%)	28 (33,3)	1 (2,3)	25 (43,9)	0
Odpowiedź częściowa	27 (32,1)	1 (2,3)	24 (42,1)	0
Odpowiedź pełna	1 (1,2)	-	1 (1,8)	0
OR (95% CI)	20,86 (4,18; 379,18); $p < 0.0001$		-	
Stabilizacja choroby, %	45,3	53,5	22 (38,6)	17 (51,5)

\*Radiologiczny odsetek obiektywnych odpowiedzi oparty na ocenie BICR RECIST wersja 1.1 i danych ze skanów kości (z wykorzystaniem wszystkich skanów, niezależnie od tego, czy były zaplanowane czy nie) u pacjentów z mierzalną chorobą.

BID – dwa razy dziennie CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka n – liczba badanych; NHA – lek

hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); OR – iloraz szans;

Źródło: de Bono 2020, dane wnioskodawcy.

### 6.2.3 Czas do progresji bólu, DCO1

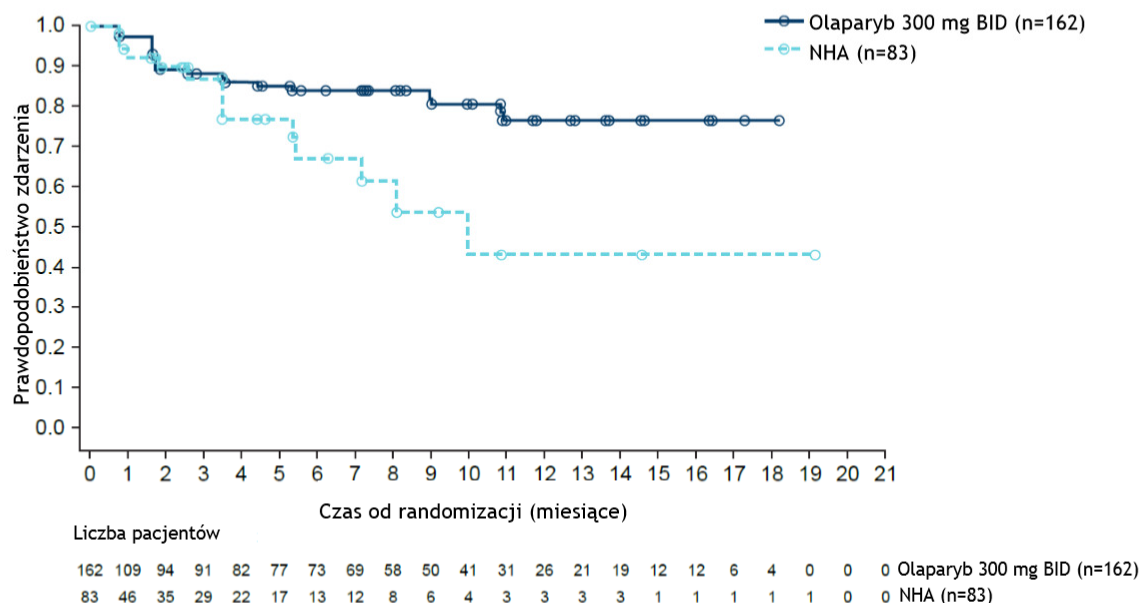
W badaniu PROfound w podgrupie pacjentów z mutacjami w genach BRCA1/2 podanie olaparybu wiązało się z istotną klinicznie 68% redukcją ryzyka progresji bólu w porównaniu z grupą kontrolną.

Mediana czasu do progresji bólu nie została osiągnięta w żadnym z ramion badania [HR=0,32 95% CI=(0,12; 0,81)], jednakże niższy odsetek pacjentów leczonych olaparybem doznał progresji bólu niż w grupie kontrolnej (odpowiednio: 8,8% vs 17,2%).

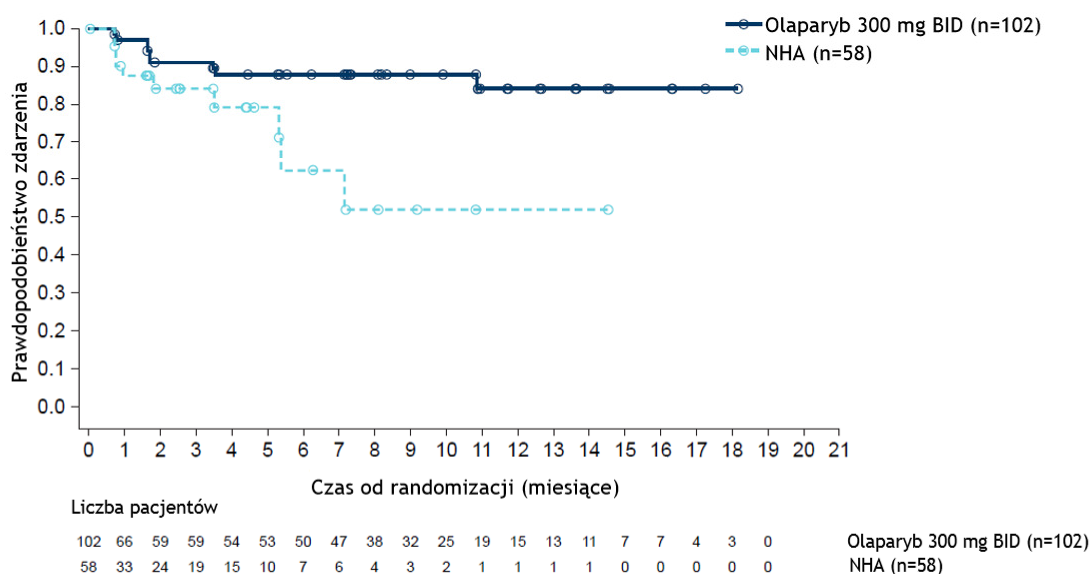
Wyniki w subpopulacji z mutacjami BRCA1/2 były spójne z tymi uzyskanymi w kohorcie A (mutacje ATM oraz BRCA 1/2), gdzie wykazano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie ryzyka progresji bólu ocenianego w oparciu o Krótki Inwentarz Bólu (ang. Brief Pain Inventory - Short Form) oraz kwestionariusz AQA (ang. *Analgesic Quantification Algorithm*) w grupie leczonej olaparybem w porównaniu z grupa kontrolną (9,9 miesiąca vs nc (*non-calculable*), HR, 0,44 [95% CI=(0,22; 0,91); p=0,0192]. [de Bono 2020, dane wnioskodawcy]

W podgrupie z mutacjami BRCA1/2 w 6 miesiącu 88,0% pacjentów w grupie leczonej olaparybem nie doświadczyło progresji bólu w porównaniu z jedynie 62,4% chorych w grupie kontrolnej, zaś w 12 miesiącu odpowiednio: 84,1% vs 52,0% pacjentów było wolnych od progresji bólu. Na poniższych wykresach przedstawiono TTPP w kohorcie A (ATM + BRCA1/2) oraz w populacji BRCA 1/2.

Wykres 5 TTPP w kohorcie A



Wykres 6 TTPP w populacji BRCAm



Opracowanie własne na podstawie danych wnioskodawcy

Tab. 12. Czas do progresji bólu.

TTPP	Kohorta A		Populacja BRCAm	
	Olaparyb 300 mg BID (n = 162)	NHA (n = 83)	Olaparyb 300 mg BID (n = 102)	NHA (n = 58)
Liczba pacjentów, n	162	83	102	58
Liczba zdarzeń, n (%)	21 (13,0)	14 (16,9)	9 (8,8)	10 (17,2)
Mediana TTPP, miesiące	NR	9.92	NR	NR
HR (95% CI)	0,44 (0,22-0,91); $p = 0,0192$		0,32 (0,12-0,81)	
Brak progresji bólu w 6 miesiącu, %	84,09	67,14	87,97	62,39
Brak progresji bólu w 12 miesiącu, %	76,48	43,08	84,14	51,99

BID – dwa razy dziennie CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka n – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); TTPP – czas do progresji bólu

Źródło: de Bono 2020 , dane wnioskodawcy.

Podobne wyniki uzyskano w analizie wrażliwości obejmującej śmierć jako zdarzenie przy braku progresji bólu.

**Tab. 13 Analiza wrażliwości dla TTPP**

TTPP	Kohorta A	
	Olaparyb 300 mg BID (n=162)	NHA (n=83)
Liczba pacjentów, n	162	83
Mediana TTPP, miesiące	17,2	5,5
HR (95% CI)	0,501 (0,303; 0,849); p=0,0068	

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka n – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); TTPP – czas do progresji bólu

## 6.2.4 Przeżycie całkowite (OS)

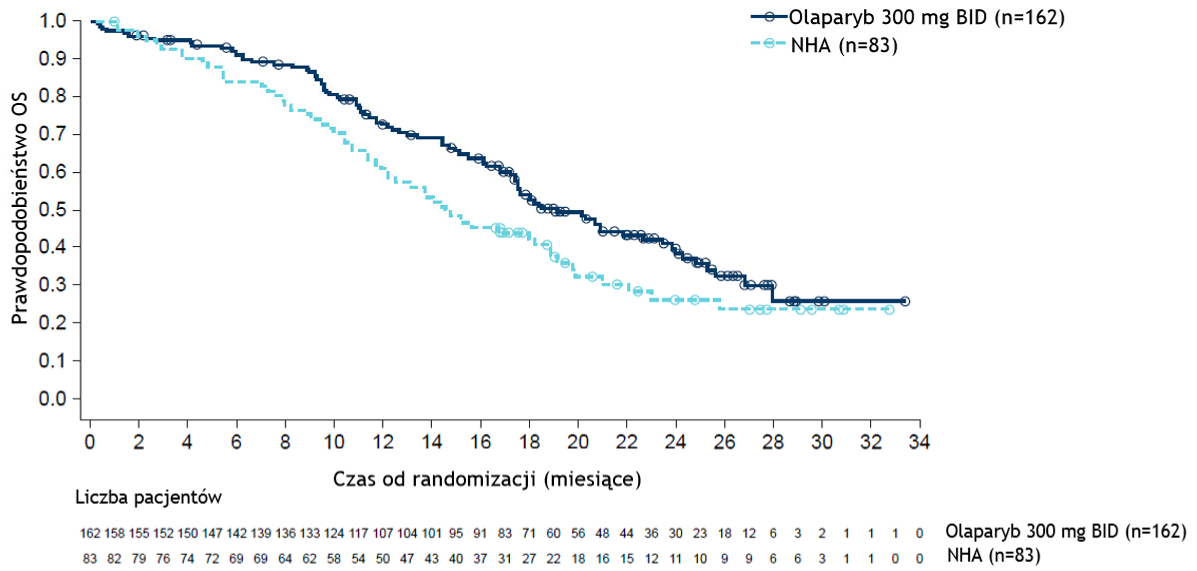
Terapia olaparybem była związana z klinicznie znaczącym wydłużeniem OS w porównaniu z NHA, pomimo faktu, że ok. 69% pacjentów z grupy NHA w populacji BRCAm, zmieniło terapię NHA na leczenie olaparybem po progresji potwierdzonej przez BICR (DCO1) lub przez badacza (DCO2).

W populacji BRCAm stosowanie olaparybu wiązało się z 5,7-miesięcznym wzrostem korzyści w zakresie OS w porównaniu z NHA [20,1 miesiące 95% CI=(17,4; 26,8) vs 14,4 miesiące 95% CI=(10,7; 18,9); HR=0,63 95% CI=(0,42; 0,95)];

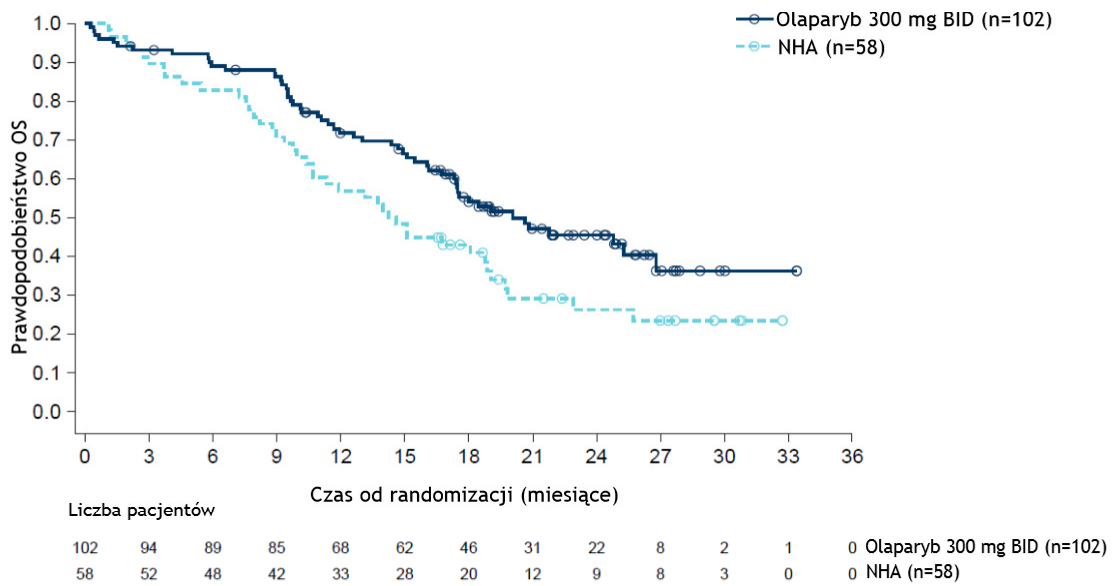
Dane te są zgodne z ostateczną analizą dla Kohorty A: olaparyb był związany ze statystycznie istotnym i klinicznie znaczącym wzrostem korzyści w zakresie OS o 4,4 miesiąca w porównaniu z ramieniem NHA pomimo ok. dwóch trzecich pacjentów (68%) z ramienia NHA przechodzących na terapię olaparybem po progresji w ocenie BICR (DCO1) lub badacza (DCO2) [19,1 miesiąca vs 14,7 miesiąca; HR=0,69 95% CI=(0,50; 0,97); p = 0,0175 [de Bono 2020, dane wnioskodawcy]

Poniższe wykresy przedstawiają ostateczne OS w kohorcie A (mutacje BRCA1, BRCA2 lub ATM) i populacji BRCAm (mutacje BRCA1 i/lub BRCA2).

**Wykres 7 ostateczne OS w kohorcie A**



**Wykres 8 ostateczne OS w populacji BRCAm**



Opracowanie własne na podstawie danych wnioskodawcy

**Tab. 14 OS w kohorcie A (mutacje BRCA1, BRCA2 lub ATM) i populacji BRCAm (mutacje BRCA1 i/lub BRCA2).**

Final OS	Kohorta A		Populacja BRCAm	
	Olaparyb 300 mg BID (n = 162)	NHA (n = 83)	Olaparyb 300 mg BID (n = 102)	NHA (n = 58)
Liczba zdarzeń, n (%)	91 (56,2)	57 (68,7)	53 (52,0)	41 (70,7)
Mediana OS, miesiące	19,09 (17,35-23,43)	14,69 (11,93-18,79)	20,1 (17,4-26,8)	14,4 (10,7-18,9)
HR (95% CI)	0,69 (0,50-0,97); p = 0,0175		0,63 (0,42-0,95)	

BID – dwa razy dziennie CI – przedział ufności; n – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); OS – przeżycie całkowite

Źródło: de Bono 2020, dane wnioskodawcy.

### **Analiza po korekcie ze względu na zmianę leczenia, DCO2**

Wykonano korektę ze względu na efekt cross-over, aby we właściwy sposób uwzględnić wyniki pacjentów przydzielonych losowo do ramienia NHA, którzy przeszli na terapię olaparybem po progresji choroby.

Spośród 58 pacjentów z ramienia NHA populacji BRCAm, 40 (69%) przeszło na olaparyb po progresji choroby. Mediana OS dla pacjentów leczonych NHA w populacji BRCAm po korekcie cross-over, wyniosła od 9,15 miesiąca do 10,16 miesiąca w zależności od testu i zastosowania recenzorowania (HR dla OS olaparybu vs NHA było równe 0,27-0,40).

Szacowane przeżycie całkowite w grupie chorych leczonych NHA w kohorcie A, po uwzględnieniu korekty cross-over, wahało się od 11,73 miesiąca do 12,63 miesiąca w zależności od zastosowania modeli Weibulla, log-rank lub proporcjonalnych hazardów Coxa z lub bez recenzorowania (HR dla OS olaparybu vs NHA był równy 0,42-0,52).

Terapia olaparybem po uwzględnieniu efektu cross-over była zatem związana z jeszcze większym wydłużeniem OS w porównaniu z NHA niż bez uwzględnienia efektu cross-over, a szacowane wydłużenie mediany OS (zysk kliniczny) po uwzględnieniu tej korekty wyniosło:

- W populacji BRCA: od 9,9 do 11,0 miesięcy;
- W kohorcie A: od 6,5 do 7,4 miesiąca.

Wybór modelu użytego do obliczenia RPSFTM (ang. *rank preserving structural failure time model*) oparto na wiarygodności założeń w każdym modelu i preferencjach analityka.

RPSFTM był spójny w każdym modelu. Do analizy wykorzystano model proporcjonalnych hazardów Coxa.

Tab. 15 OS w kohorcie A (mutacje BRCA1, BRCA2 lub ATM) i populacji BRCAm (mutacje BRCA1 i/lub BRCA2) po korekcie o cross-over

Test	Recenzorowanie	Mediana OS dla NHA po korekcie ze względu na zmianę leczenia, miesiące	Różnica OS między NHA a olaparybem po korekcie ze względu na zmianę leczenia, miesiące	OS HR (95% CI) dla olaparybu vs NHA
<b>populacja BRCAm</b>				
<b>Log rank</b>	Bez	9,80	10,3	0,40 (0,18-0,9)
	Z	9,25	10,9	0,29 (0,1-0,86)
<b>Ryzyka proporcjonalnego Coxa</b>	Bez	9,57	10,5	0,37 (0,16-0,83)
	Z	9,15	11,0	0,28 (0,1-0,79)
<b>Weibulla</b>	Bez	10,16	9,9	0,39 (0,18-0,84)
	Z	9,15	11,0	0,27 (0,09-0,78)
<b>Kohorta A</b>				
<b>Log rank</b>	Bez	12,09	7,00	0,52 (0,28-0,97)
	Z	11,84	7,25	0,43 (0,20-0,96)
<b>Ryzyka proporcjonalnego Coxa</b>	Bez	11,99	7,10	0,50 (0,27-0,93)
	Z	11,73	7,36	0,42 (0,19-0,91)
<b>Weibulla</b>	Bez	12,63	6,46	0,52 (0,29-0,94)
	Z	12,13	6,96	0,44 (0,21-0,92)

BID – dwa razy dziennie CI – przedział ufności; n – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); OS – przeżycie całkowite

Źródła: Materiały wnioskodawcy

## 6.2.5 Odpowiedź PSA<sub>50</sub>, DCO1

W populacji BRCAm 61,7% pacjentów w ramieniu olaparybu osiągnęło spadek poziomu antygeny specyficznego dla prostaty o co najmniej 50% poniżej wartości początkowej, potwierdzony dwoma kolejnymi ocenami PSA w odstępie co najmniej 3 tygodni (odpowiedź PSA<sub>50</sub>) w porównaniu z brakiem takich pacjentów w ramieniu NHA. Odpowiedź PSA<sub>50</sub> jest

istotnym parametrem ze względu na fakt, że wzrost PSA jest biomarkerem progresji biochemicznej. Odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią PSA50 był również wyższy w ramieniu olaparybu niż w ramieniu NHA w kohorcie A: 40,7% [95% CI=(33,1; 48,7)] vs 7,2% [95% CI=(2,7; 15,1)]. [de Bono 2020, dane wnioskodawcy]

**Tab. 16 Odpowiedź PSA<sub>50</sub>**

Odpowiedź PSA <sub>50</sub>	Kohorta A		Populacja BRCAm	
	Olaparyb 300 mg BID (n = 162)	NHA (n = 83)	Olaparyb 300 mg BID (n = 102)	NHA (n = 58)
Zdarzenia, (%)	40,7 95% CI=(33,1-48,7)	7,2 95% CI=(2,7-15,1)	61,7	0

BID – dwa razy dziennie CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka n – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); OR – iloraz szans;

Źródło: de Bono 2020, dane wnioskodawcy.

## 6.2.6 Odsetek pacjentów ze spadkiem liczby krążących komórek nowotworowych (CTC), DCO1

Współczynnik konwersji krążących komórek nowotworowych, definiowany jako zmniejszenie liczby CTC z  $\geq 5$  komórek/7,5 ml do  $< 5$  komórek/7,5 ml pełnej krwi, był wyższy w ramieniu olaparybu niż w ramieniu NHA w populacji BRCAm (20 pacjentów vs. 4 pacjentów), co jest spójne z wynikami w kohorcie A (29 pacjentów w grupie olaparybu vs. 5 pacjentów w grupie NHA). [de Bono 2020, dane wnioskodawcy]

W tabeli poniżej przedstawiono zmianę procentową liczby CTC w kohorcie A (mutacje BRCA1, BRCA2 i/lub ATM) oraz populacji BRCAm (mutacje BRCA1 i/lub BRCA2).

**Tab. 17. Odsetek pacjentów ze spadkiem liczby krążących komórek nowotworowych.**

Odsetek pacjentów ze spadkiem CTC	Kohorta A		Populacja BRCAm	
	Olaparyb 300 mg BID (n = 162)	NHA (n = 83)	Olaparyb 300 mg BID (n = 162)	NHA (n = 83)
Pacjenci ze spadkiem	29	5	20	4



CTC, n				
Pacjenci ze spadkiem CTC, % (95% CI)	17,9 (12,33-24,69)	6,0 (1,98-13,50)	33,9 (22,08-47,39)	12,5 (3,51-28,99)
<b>Najlepsza procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej</b>				
Pacjenci, n	78	32	46	24
Średnia (SD)	-6,39 (294,78)	173,18 (40,26)	-13,51 (252,168)	214,59 (450,002)
Mediana (minimum, maximum)	-96,23 (-100,0, 1881,8)	46,43 (-100,0, 1800,0)	-100,00 (-100,0, 1347,1)	67,33 (-100,0, 1800,0)

BID – dwa razy dziennie CI – przedział ufności; n – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); SD – odchylenie standardowe

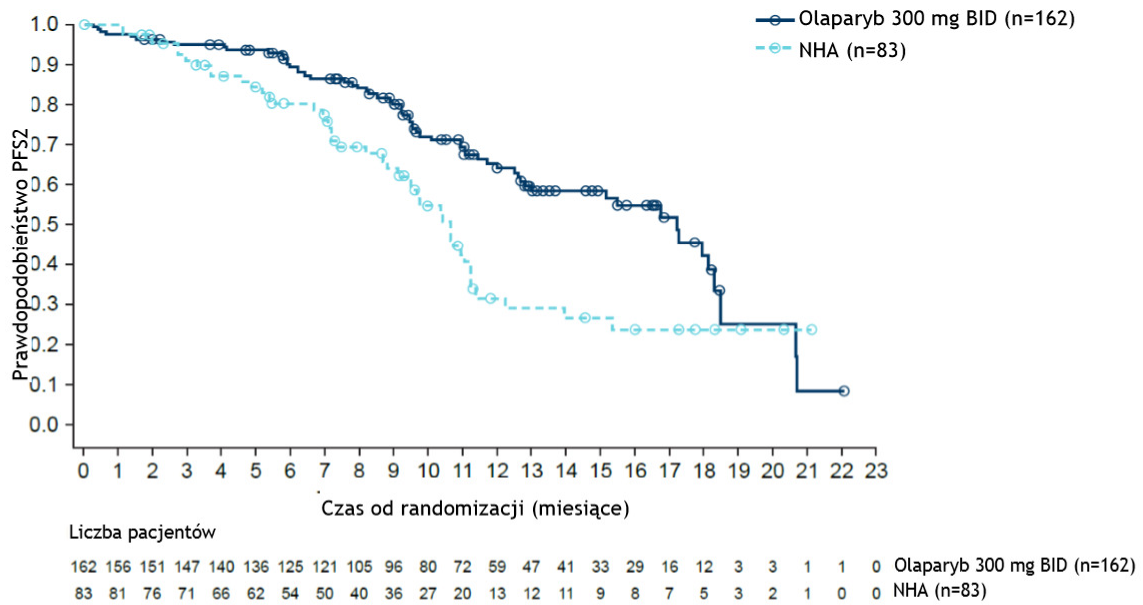
Źródło: de Bono 2020, dane wnioskodawcy.

## 6.2.7 Czas do kolejnej progresji choroby lub zgonu (PFS2), DCO1

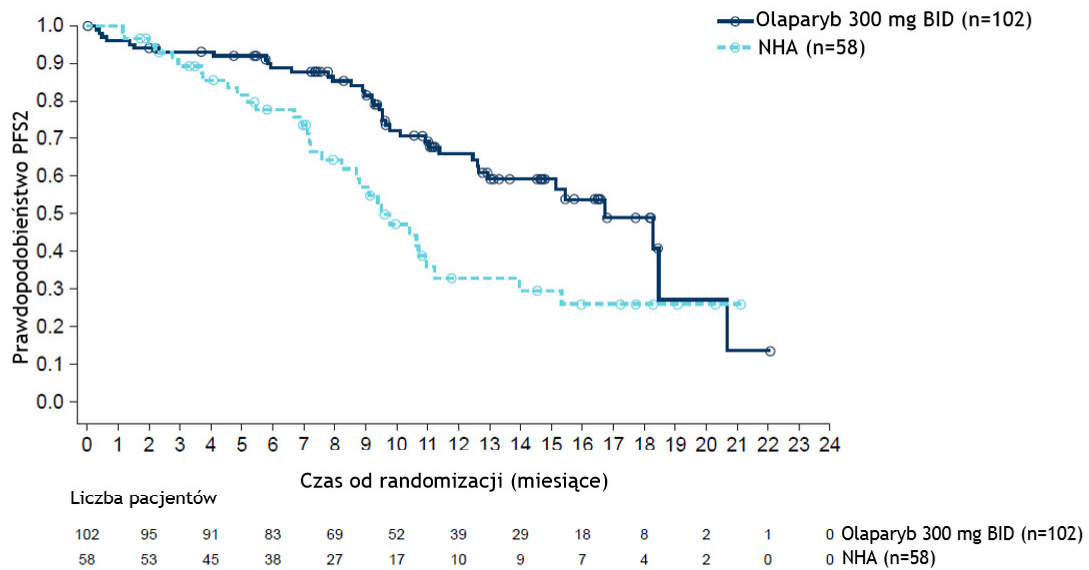
W populacji BRCAm terapia olaparybem była związana z poprawą PFS2 o 7,3 miesiąca w porównaniu z NHA wybranym przez lekarza [16,8 miesiąca 95% CI=(12,7; 20,7) vs 9,5 miesiąca 95% CI=(7,6-11,2); HR=0,48 95% CI=(0,30-0,78)]. Pomimo dozwolonej zmiany leczenia w ramieniu NHA, korzyść wynosząca około 7 miesięcy zaobserwowana w ramieniu z olaparybem w porównaniu z ramieniem NHA, jest spójna z korzyściami w zakresie rPFS i OS obserwowanymi w populacji BRCAm. Wyniki te były również spójne z analizą kohorty A, w której olaparyb był związany z istotną statystycznie poprawą PFS2 o 6,6 miesiąca w porównaniu z NHA [17,2 miesiąca vs 10,6 miesiąca; HR=0,53 95% CI=(0,36-0,79); p = 0,0003]. [de Bono 2020, dane wnioskodawcy]

Na poniższych wykresach przedstawiono PFS2 na podstawie oceny badacza w kohorcie A (mutacje BRCA1, BRCA2 i/lub ATM) oraz w populacji BRCAm (mutacje BRCA1 i/lub BRCA2)

**Wykres 9 PFS2 na podstawie oceny badacza w kohorcie A**



**Wykres 10 PFS2 na podstawie oceny badacza w populacji BRCAm**



Opracowanie własne na podstawie danych wnioskodawcy

Tab. 18 PFS2 w kohorcie A i populacji BRCAM

PFS2	Kohorta A		Populacja BRCAM	
	Olaparyb 300 mg BID (n = 162)	NHA (n = 83)	Olaparyb 300 mg BID (n = 162)	NHA (n = 83)
Liczba zdarzeń, n (%)	61 (37,7)	44 (53,0)	38 (37,3)	35 (55,2)
Mediana PFS2, miesiące (95% CI) <sup>a</sup>	17,22 (12,71-18,30)	10,64 (9,13-11,24)	16,79 (12,65-20,70)	9,53 (7,59-11,24)
HR (95% CI)	0,53 (0,36-0,79); p = 0,0003		0,482 (0,301-0,776)	

Obliczone przy użyciu techniki Kaplana-Meiera.

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka n – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); PFS2 – czas do kolejnej progresji choroby lub zgonu

Źródło: de Bono 2020, dane wnioskodawcy.

## 6.2.8 Czas do wystąpienia pierwszego niepożądanego zdarzenia kostnego (SSRE), DCO1

Terapia olaparybem zmniejszyła ryzyko SSRE o 36% w porównaniu z NHA w populacji BRCAM. Mediana czasu do pierwszego niepożądanego zdarzenia kostnego nie została osiągnięta w żadnym z ramion leczenia w populacji BRCAM [HR=0,64 95% CI=(0,31; 1,39)], ale zdarzenia SSRE doświadczył niższy odsetek pacjentów w ramieniu olaparybu niż w ramieniu NHA (17,6% vs 20,7%). Dane te są spójne z danymi dotyczącymi kohorty A, gdzie częstość występowania SSRE była istotnie statystycznie niższa w ramieniu olaparybu niż w grupie NHA [15,4% vs 22,9%; HR 0,37 95% CI=(0,20; 0,70); p = 0,0013]. [de Bono 2020, dane wnioskodawcy]

Poniższa tabela przedstawia czas do wystąpienia pierwszego SSRE i zastosowania opiatów w kohorcie A (mutacje BRCA1, BRCA2 i/lub ATM) oraz populacji BRCAM (mutacje BRCA1 i/lub BRCA2).

Tab. 19 Czas do wystąpienia pierwszego SSRE

Czas do wystąpienia pierwszego SSRE	Kohorta A		Populacja BRCAM	
	Olaparyb 300 mg BID (n = 162)	NHA (n = 83)	Olaparyb 300 mg BID (n = 162)	NHA (n = 83)
Liczba zdarzeń, n (%)	25 (15,4)	19 (22,9)	18 (17,6)	12 (20,7)

HR (95% CI)	0,37 (0,20-0,70); $p = 0,0013$	0,64 (0,31-1,39)
-------------	--------------------------------	------------------

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. new hormonal agent); SSRE – niepożądane zdarzenie kosztne

Źródło: de Bono 2020, dane wnioskodawcy.

## 6.2.9 Punkty końcowe raportowane przez pacjentów

Olaparyb poprawił ogólną jakość życia związaną ze zdrowiem w porównaniu z NHA, na co wskazuje istotna klinicznie różnica w wynikach kwestionariusza funkcjonalnej oceny terapii nowotworów (FACT-P, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate*) i wyniki w pięciu podskalach (TOI, FAPSI-6, FWB, PWB, PCS).

Kwestionariusz FACT-P wypełniło 61 pacjentów (59,8%) w ramieniu olaparybu i 32 (55,2%) pacjentów w ramieniu NHA.

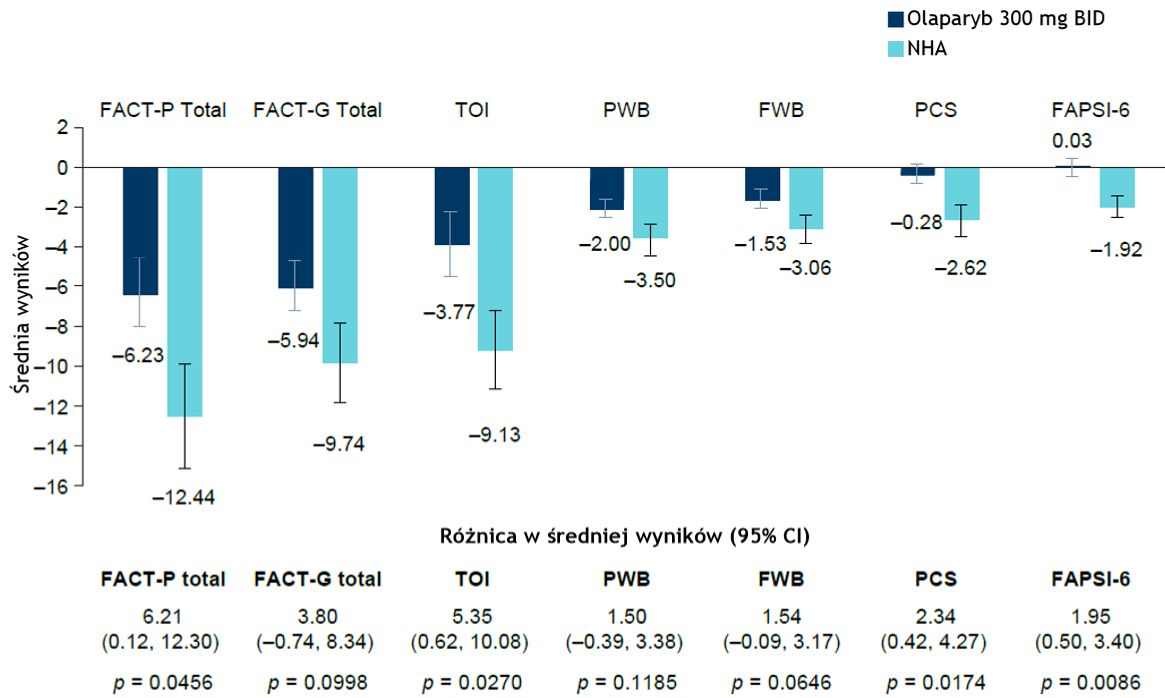
W populacji BRCAM olaparyb był związany z klinicznie istotną różnicą w sześciu domenach narzędzia FACT-P w porównaniu z NHA, w tym całkowitym wynikiem FACT-P i trzema domenami, które odnoszą się konkretnie do raka prostaty:

- Całkowity wynik FACT-P, olaparyb: -5,2 (odchylenie standardowe SD=2,6) w porównaniu z NHA: -9,7 (SD=3,5)
- Wskaźnik wyników badania (TOI, ang. *Trial outcome index*): -3,4 (SD=2,1) vs -6,9 (SD=2,8)
- Wynik dobrego samopoczucia fizycznego (PWB, ang. *physical Well-being*): -2,2 (SD=0,9) vs -2,9 (SD=1,2)
- Wynik funkcjonalnego dobrostanu (FWB, ang. *functional wellbeing*), -1,3 (SD=0,7) vs -2,2 (SD=1,0)
- Wynik w podskali raka prostaty (PCS, ang. *prostate cancer subscale*), 0,2 (SD=0,8) vs -1,7 (SD=1,1)
- 6-punktowa ocena funkcjonalna terapii raka - wskaźnik zaawansowanych objawów ze strony prostaty (FAPSI-6, ang. *6-item Functional Assessment of Cancer Therapy - Advanced Prostate Symptom Index*), 0,2 (SD=0,6) vs -1,2 (SD=0,8).

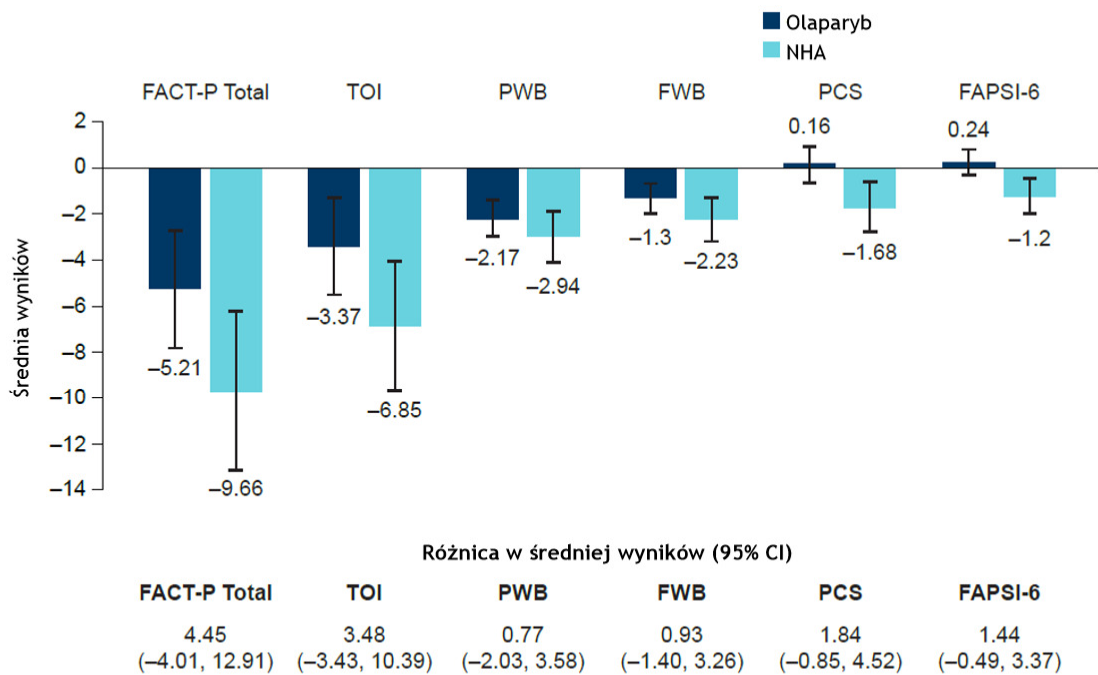
W kohorcie A olaparyb był związany z istotną klinicznie i statystycznie różnicą w czterech domenach narzędzia FACT-P w porównaniu z NHA, z których trzy odnoszą się konkretnie do raka prostaty (całkowity wynik FACT-P,  $p = 0,0456$ ; TOI,  $p = 0,0270$ ; PCS,  $p = 0,0174$ ) i jeden do efektów leczenia (FAPSI-6,  $p=0,0086$ ).

Na poniższych wykresach przedstawiono ogólną skorygowaną średnią zmianę wartości początkowej w całkowitym wyniku FACT-P i podskalach w kohorcie A (mutacje BRCA1, BRCA2 i/lub ATM) oraz populacji BRCAM (mutacje BRCA1 lub BRCA2). Niższe wyniki wskazują na większe pogorszenie jakości życia.

Wykres 11 Wyniki kwestionariusza FACT-P w kohorcie A



Wykres 12 Wyniki kwestionariusza FACT-P w populacji BRCAm



Opracowanie własne na podstawie danych wnioskodawcy

Zmiany były uznawane za istotnie klinicznie, jeśli spełnione zostały następujące warunki:

- W przypadku całkowitego wyniku FACT-P, zmiana średniego wyniku obliczanego metodą najmniejszych kwadratów musiała wynosić  $\geq 6$  punktów;
- W przypadku FACT-G zmiana średniego wyniku obliczanego metodą najmniejszych kwadratów musiała wynosić  $\geq 3$  punktów;
- W przypadku TOI zmiana średniego wyniku obliczanego metodą najmniejszych kwadratów musiała wynosić  $\geq 5$  punktów;
- W przypadku PWB, FWB, PCS i FAPSI-6 zmiana średniego wyniku obliczanego metodą najmniejszych kwadratów musiała wynosić  $\geq 2$  punktów.

## 7 Analiza skuteczności praktycznej

### 7.1 Odpowiedź PSA<sub>50</sub>

W badaniu obserwacyjnym RWE Marshall 2019 odsetek mężczyzn, którzy osiągnęli  $\geq 50\%$  spadek poziomu antygenu specyficznego dla prostaty w stosunku do wartości wyjściowej (odpowiedź PSA<sub>50</sub>) wyniósł 56% w populacji ogólnej. Wszyscy pacjenci, u których odnotowano odpowiedź PSA<sub>50</sub>, mieli mutację BRCA1/2 (por. Tab. 20).

Tab. 20. Odpowiedź PSA<sub>50</sub> w badaniu Marshall 2019.

Populacja	Horyzont, tygodnie	olaparyb w dawce 400 mg BID, n/N (%)
ogólna	całkowity okres badania	13/23 (56%)
mutacje ATM	całkowity okres badania	0/6 (0%)
mutacje BRCA1/2	całkowity okres badania	13/17 (76%)

BID – dwa razy dziennie; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych.

### 7.2 Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W badaniu obserwacyjnym RWE Marshall 2019 mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 2,4 miesiąca w grupie pacjentów z mutacją ATM i 12,3 miesiąca w grupie pacjentów z mutacją BRCA1/2. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR=0,17, 95% CI=(0,05; 0,57)] wskazuje na istotnie statystycznie większą medianę przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów z mutacją BRCA1/2 niż wśród pacjentów z mutacją ATM (por. Tab. 21).

Wyniki badania skuteczności praktycznej wskazują na wyższą skuteczność olaparybu u chorych z mutacją BRCA1/2 niż w badaniu eksperymentalnym, gdzie mediana wynosiła 9,8 miesiąca.

Tab. 21. Przeżycie wolne od progresji w badaniu Marshall 2019.

Horyzont, mies.	mutacje ATM, mediana PFS (miesiące)	mutacje BRCA1/2, mediana PFS (miesiące)	HR (95%CI), p
całkowity okres badania	2,4 miesiąca	12,3 miesiąca	0,17 (0,05; 0,57), p=0,004

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; p – wartość p; PFS – przeżycie wolne od progresji.

### 7.3 Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu obserwacyjnym RWE Marshall 2019 mediana przeżycia całkowitego wyniosła 29,8 miesięcy w grupie pacjentów z mutacją BRCA1/2 i 4,1 miesiąca w grupie pacjentów z mutacją ATM. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR=0,14, 95% CI=(0,02; 0,88)] wskazuje na istotnie statystycznie większą medianę przeżycia całkowitego wśród pacjentów z mutacją BRCA1/2 niż wśród pacjentów z mutacją ATM (por. Tab. 22).

Wyniki badania skuteczności praktycznej wskazują na wyższą skuteczność olaparybu u chorych z mutacją BRCA1/2 niż w badaniu eksperymentalnym, w którym mediana wynosiła 20 miesięcy.

**Tab. 22. Przeżycie całkowite w badaniu Marshall 2019.**

Horyzont, mies.	mutacje ATM, mediana OS (miesiące)	mutacje BRCA1/2, mediana OS (miesiące)	HR (95%CI), p
całkowity okres badania	4,1 miesiąca	29,8 miesięcy	<b>0,14 (0,02; 0,88), p=0,04</b>

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; p – wartość p; OS – przeżycie całkowite.



## 8 Analiza bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa dane z badania PROfound dotyczyły wszystkich pacjentów z kohort A i B. Braku wyróżnienia wyników dla węższej populacji BRCAm nie należy uważać za ograniczenie, ponieważ obecność poszczególnych mutacji ma raczej znaczenie w ocenie skuteczności (pacjenci z populacji BRCAm wykazywali lepszą odpowiedź na leczenie niż cała kohorta A lub populacja ogólna), nie zaś w ocenie bezpieczeństwa.

Należy podkreślić, że [redacted] (chorzy z grupy badanej byli dłużej eksponowani na terapię), co może mieć znaczenie w częstości raportowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

W analizie bezpieczeństwa na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [Altman 1998].

### 8.1 Dowolne zdarzenie niepożądane

W badaniu PROfound odsetek pacjentów doświadczających dowolnego zdarzenia niepożądanego wyniósł 96,1% w grupie stosującej olaparyb i 88,5% w grupie stosującej lek hormonalny nowej generacji. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=3,21, 95% CI=(1,40; 7,36)] oraz różnica ryzyka [RD=7,63 p.p., 95% CI=(1,65; 13,62)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego dla olaparybu niż dla leku hormonalnego nowej generacji (por. Tab. 23).

Tab. 23. Dowolne zdarzenie niepożądane.

Horyzont, mies.	olaparyb, n/N (%)	NHA, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
całkowity okres badania	246/256 (96,1%)	115/130 (88,5%)	3,21 (1,40; 7,36), 0,0059	7,63 (1,65; 13,62), 0,0124	13,10 NNH (7,34; 60,63) NNH

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

### 8.2 Niedokrwistość

W badaniu PROfound odsetek pacjentów doświadczających niedokrwistości wyniósł 49,6% w grupie stosującej olaparyb i 15,4% w grupie stosującej lek hormonalny nowej generacji. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=5,41, 95% CI=(3,17; 9,25)] oraz różnica ryzyka [RD=34,22 p.p., 95% CI=(25,51; 42,94)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość

występowania niedokrwistości dla olaparybu niż dla leku hormonalnego nowej generacji (por. Tab. 24).

**Tab. 24. Niedokrwistość.**

Horyzont, mies.	olaparyb, n/N (%)	NHA, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
całkowity okres badania	127/256 (49,6%)	20/130 (15,4%)	5,41 (3,17; 9,25), 0,0000	34,22 (25,51; 42,94), 0,0000	2,92 NNH (2,33; 3,92) NNH

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

## 8.3 Nudności

W badaniu PROfound odsetek pacjentów doświadczających nudności wyniósł 43,0% w grupie stosującej olaparyb i 20,8% w grupie stosującej lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid). Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,87, 95% CI=(1,76; 4,69)] oraz różnica ryzyka [RD=22,20 p.p., 95% CI=(12,96; 31,44)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania nudności dla olaparybu niż dla leku hormonalnego nowej generacji (por. Tab. 25).

**Tab. 25. Nudności.**

Horyzont, mies.	olaparyb, n/N (%)	NHA, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
całkowity okres badania	110/256 (43,0%)	27/130 (20,8%)	2,87 (1,76; 4,69), 0,0000	22,20 (12,96; 31,44), 0,0000	4,50 NNH (3,18; 7,72) NNH

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

## 8.4 Zmęczenie lub astenia

W badaniu PROfound odsetek pacjentów doświadczających zmęczenia lub astenii wyniósł 41,8% w grupie stosującej olaparyb i 33,1% w grupie stosującej lek hormonalny nowej generacji. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,45, 95% CI=(0,93; 2,26)] oraz różnica ryzyka [RD=8,72 p.p., 95% CI=(-1,38; 18,82)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 26).

Tab. 26. Zmęczenie lub astenia.

Horyzont, mies.	olaparyb, n/N (%)	NHA, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
całkowity okres badania	107/256 (41,8%)	43/130 (33,1%)	1,45 (0,93; 2,26), 0,0974	8,72 (-1,38; 18,82), 0,0905	11,47 NNH (5,31 NNH; 72,70 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

## 8.5 Zmniejszony apetyt

W badaniu PROfound odsetek pacjentów doświadczających zmniejszenia apetytu wyniósł 31,3% w grupie stosującej olaparyb i 18,5% w grupie stosującej lek hormonalny nowej generacji. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,01, 95% CI=(1,20; 3,36)] oraz różnica ryzyka [RD=12,79 p.p., 95% CI=(4,03; 21,55)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania zmniejszenia apetytu dla olaparybu niż dla leku hormonalnego nowej generacji (por. Tab. 27).

Tab. 27. Zmniejszony apetyt.

Horyzont, mies.	olaparyb, n/N (%)	NHA, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
całkowity okres badania	80/256 (31,3%)	24/130 (18,5%)	2,01 (1,20; 3,36), 0,0081	12,79 (4,03; 21,55), 0,0042	7,82 NNH (4,64; 24,82) NNH

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

## 8.6 Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane

W badaniu PROfound odsetek pacjentów doświadczających dowolnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego wyniósł 36,7% w grupie stosującej olaparyb i 30,0% w grupie stosującej lek hormonalny nowej generacji. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=1,35, 95% CI=(0,86; 2,13)] oraz różnica ryzyka [RD=6,72 p.p., 95% CI=(-3,13; 16,56)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 28). Przy interpretacji wyników należy pamiętać, że czas leczenia olaparybem był dwukrotnie dłuższy niż czas leczenia NHA, co wiązało się z dłuższą ekspozycją pacjentów.

**Tab. 28. Dowolne ciężkie zdarzenie niepożądane.**

Horyzont, mies.	olaparyb, n/N (%)	NHA, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
całkowity okres badania	94/256 (36,7%)	39/130 (30,0%)	1,35 (0,86; 2,13), 0,1900	6,72 (-3,13; 16,56), 0,1810	14,88 NNH (6,04 NNH; 31,99 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

## 8.7 Przerwa w leczeniu z powodu zdarzenia niepożądanego

W badaniu PROfound odsetek pacjentów, u których nastąpiła przerwa w leczeniu z powodu zdarzenia niepożądanego wyniósł 46,5% w grupie stosującej olaparyb i 19,2% w grupie stosującej lek hormonalny nowej generacji. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=3,65, 95% CI=(2,21; 6,02)] oraz różnica ryzyka [RD=27,25 p.p., 95% CI=(18,13; 36,38)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość przerwy w leczeniu z powodu zdarzenia niepożądanego dla olaparybu niż dla leku hormonalnego nowej generacji (por. Tab. 29).

**Tab. 29. Przerwa w leczeniu z powodu zdarzenia niepożądanego.**

Horyzont, mies.	olaparyb, n/N (%)	NHA, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
całkowity okres badania	119/256 (46,5%)	25/130 (19,2%)	3,65 (2,21; 6,02), 0,0000	27,25 (18,13; 36,38), 0,0000	3,67 NNH (2,75; 5,52) NNH

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

## 8.8 Zgon z powodu zdarzenia niepożądanego

W badaniu PROfound odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon z powodu zdarzenia niepożądanego wyniósł 3,9% w grupie stosującej olaparyb i 4,6% w grupie stosującej lek hormonalny nowej generacji. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=0,84, 95% CI=(0,30; 2,36)] oraz różnica ryzyka [RD=-0,71 p.p., 95% CI=(-5,03; 3,61)] nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 30).

Tab. 30. Zgon z powodu zdarzenia niepożądanego.

Horyzont, mies.	olaparyb, n/N (%)	NHA, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
całkowity okres badania	10/256 (3,9%)	6/130 (4,6%)	0,84 (0,30; 2,36), 0,7414	-0,71 (-5,03; 3,61), 0,7475	141,02 NNT (27,71 NNH; 19,89 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

## 8.9 Dowolne działanie niepożądane<sup>1</sup>

W badaniu PROfound odsetek pacjentów doświadczających dowolnego działania niepożądanego wyniósł 13,7% w grupie stosującej olaparyb i 4,6% w grupie stosującej lek hormonalny nowej generacji. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=3,27, 95% CI=(1,34; 8,00)] oraz różnica ryzyka [RD=9,06 p.p., 95% CI=(3,51; 14,60)] wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania dowolnego działania niepożądanego dla olaparybu niż dla leku hormonalnego nowej generacji (por. Tab. 31).

Tab. 31. Dowolne działanie niepożądane.

Horyzont, mies.	olaparyb, n/N (%)	NHA, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
całkowity okres badania	35/256 (13,7%)	6/130 (4,6%)	3,27 (1,34; 8,00), 0,0093	9,06 (3,51; 14,60), 0,0014	11,04 NNH (6,85; 28,46) NNH

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

## 8.10 Pozostałe zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia

Poniżej zestawiono pozostałe zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia raportowane w badaniu PROfound. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania biegunki, kaszlu, duszności, zmniejszenia dawki leku z powodu zdarzenia niepożądanego.

<sup>1</sup> Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] o działaniu niepożądanym mówi się w odniesieniu do każdego zdarzenia niepożądanego, w odniesieniu do którego zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym zdarzeniem.

nego oraz przerwania leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego w grupie stosującej olaparyb niż w grupie stosującej lek hormonalny nowej generacji. U pacjentów stosujących olaparyb wystąpiło mniej zdarzeń niż u pacjentów stosujących lek hormonalny nowej generacji jedynie w zakresie bólu stawów i zakażenia dróg moczowych, jednak wyniki te nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 32).

Tab. 32. Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu PROfound.

Punkt końcowy	Horizont, mies.	olaparyb, n/N (%)	NHA, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
biegunka	całkowity okres badania	55/256 (21,5%)	9/130 (6,9%)	<b>3,68 (1,76; 7,71), 0,0006</b>	<b>14,56 (7,90; 21,22), 0,0000</b>	6,87 NNH (4,71; 12,66) NNH
wymioty	całkowity okres badania	51/256 (19,9%)	17/130 (13,1%)	1,65 (0,91; 3,00), 0,0975	6,84 (-0,74; 14,43), 0,0769	14,61 NNH (6,93 NNH; 135,16 NNT)
zaparcia	całkowity okres badania	49/256 (19,1%)	19/130 (14,6%)	1,38 (0,78; 2,46), 0,2714	4,53 (-3,23; 12,28), 0,2526	22,10 NNH (8,14 NNH; 30,99 NNT)
ból pleców	całkowity okres badania	36/256 (14,1%)	18/130 (13,8%)	1,02 (0,55; 1,87), 0,9538	0,22 (-7,09; 7,52), 0,9537	462,22 NNH (13,29 NNH; 14,10 NNT)
obrzęk obwodowy	całkowity okres badania	34/256 (13,3%)	10/130 (7,7%)	1,84 (0,88; 3,85), 0,1066	5,59 (-0,60; 11,77), 0,0766	17,89 NNH (8,49 NNH; 167,50 NNT)
kaszel	całkowity okres badania	29/256 (11,3%)	3/130 (2,3%)	<b>5,41 (1,62; 18,11), 0,0062</b>	<b>9,02 (4,36; 13,68), 0,0001</b>	11,09 NNH (7,31; 22,94) NNH
duszności	całkowity okres badania	27/256 (10,5%)	5/130 (3,8%)	<b>2,95 (1,11; 7,84), 0,0304</b>	<b>6,70 (1,69; 11,71), 0,0087</b>	14,92 NNH (8,54; 59,10) NNH
ból stawów	całkowity okres badania	26/256 (10,2%)	14/130 (10,8%)	0,94 (0,47; 1,86), 0,8519	-0,61 (-7,10; 5,87), 0,8531	163,14 NNT (17,02 NNH; 14,08 NNT)
zakażenie dróg moczowych	całkowity okres badania	21/256 (8,2%)	15/130 (11,5%)	0,69 (0,34; 1,38), 0,2890	-3,34 (-9,77; 3,10), 0,3100	29,98 NNT (32,22 NNH; 10,23 NNT)
zmniejszenie dawki z powodu AE	całkowity okres badania	60/256 (23,4%)	7/130 (5,4%)	<b>5,38 (2,38; 12,15), 0,0001</b>	<b>18,05 (11,57; 24,53), 0,0000</b>	5,54 NNH (4,08; 8,64) NNH
przerwanie leczenia z powodu AE	całkowity okres badania	51/256 (19,9%)	11/130 (8,5%)	<b>2,69 (1,35; 5,36), 0,0049</b>	<b>11,46 (4,62; 18,30), 0,0010</b>	8,73 NNH (5,46; 21,66) NNH

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.  
 AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

## 8.11 Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$

Poniżej zestawiono zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  raportowane w badaniu PROfound. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia  $\geq 3$  oraz niedokrwistości stopnia  $\geq 3$  w grupie stosującej olaparib niż w grupie stosującej lek hormonalny nowej generacji. U pacjentów stosujących olaparib wystąpiło mniej zdarzeń stopnia  $\geq 3$  niż u pacjentów stosujących lek hormonalny nowej generacji jedynie w zakresie zmęczenia lub astenii, bólu pleców oraz zakażenia dróg moczowych, jednak wyniki te nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 33).



Tab. 33. Zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  raportowane w badaniu PROfound.

Punkt końcowy	Horzont, mies.	olaparib, n/N (%)	NHA, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
dowolne AE	całkowity okres badania	133/256 (52,0%)	52/130 (40,0%)	1,62 (1,06; 2,49), 0,0268	11,95 (1,54; 22,36), 0,0244	8,37 NNH (4,47; 64,83) NNH
niedokrwistość	całkowity okres badania	58/256 (22,7%)	7/130 (5,4%)	5,15 (2,28; 11,64), 0,0001	17,27 (10,84; 23,70), 0,0000	5,79 NNH (4,22; 9,22) NNH
nudności	całkowity okres badania	4/256 (1,6%)	0/130 (0,0%)	4,65 (0,25; 87,06), 0,3037	1,56 (-0,36; 3,48), 0,1107	64,00 NNH (28,71 NNH; 279,70 NNT)
zmęczenie lub astenia	całkowity okres badania	8/256 (3,1%)	7/130 (5,4%)	0,57 (0,20; 1,60), 0,2833	-2,26 (-6,69; 2,17), 0,3171	44,26 NNT (46,14 NNH; 14,96 NNT)
zmniejszony apetyt	całkowity okres badania	4/256 (1,6%)	1/130 (0,8%)	2,05 (0,23; 18,51), 0,5235	0,79 (-1,34; 2,93), 0,4667	126,06 NNH (34,13 NNH; 74,46 NNT)
biegunka	całkowity okres badania	2/256 (0,8%)	0/130 (0,0%)	2,56 (0,12; 53,80), 0,5443	0,78 (-0,82; 2,38), 0,3381	128,00 NNH (42,02 NNH; 122,37 NNT)
wymioty	całkowity okres badania	6/256 (2,3%)	1/130 (0,8%)	3,10 (0,37; 25,99), 0,2979	1,57 (-0,81; 3,96), 0,1958	63,51 NNH (25,25 NNH; 123,32 NNT)
ból pleców	całkowity okres badania	2/256 (0,8%)	2/130 (1,5%)	0,50 (0,07; 3,62), 0,4957	-0,76 (-3,13; 1,62), 0,5320	132,06 NNT (61,82 NNH; 31,93 NNT)
duszności	całkowity okres badania	6/256 (2,3%)	0/130 (0,0%)	6,77 (0,38; 121,16), 0,1936	2,34 (0,15; 4,53), 0,0360	42,67 NNH (22,05; 654,17) NNH
ból stawów	całkowity okres badania	1/256 (0,4%)	0/130 (0,0%)	1,53 (0,06; 37,88), 0,7943	0,39 (-1,02; 1,80), 0,5866	256,00 NNH (55,60 NNH; 98,30 NNT)
zakazanie dróg moczowych	całkowity okres badania	5/256 (2,0%)	5/130 (3,8%)	0,50 (0,14; 1,75), 0,2774	-1,89 (-5,61; 1,82), 0,3179	52,83 NNT (54,88 NNH; 17,83 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

## 8.12 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Poniżej zestawiono ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu PROfound. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania jedynie niedokrwistości w grupie stosującej olaparyb niż w grupie stosującej lek hormonalny nowej generacji. U pacjentów stosujących olaparyb wystąpiło mniej ciężkich zdarzeń niż u pacjentów stosujących lek hormonalny nowej generacji w zakresie większości raportowanych poważnych zdarzeń niepożądanych, jednak wyniki te nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 34).

Tab. 34. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu PROfound.

Punkt końcowy	Horzont, mies.	olaparzyb, n/N (%)	NHA, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
niedokrwistość	całkowity okres badania	23/256 (9,0%)	0/130 (0,0%)	<b>26,27 (1,58; 436,03), 0,0226</b>	<b>8,98 (5,31; 12,66), 0,0000</b>	11,13 NNH (7,90; 18,85) NNH
zapalenie płuc	całkowity okres badania	11/256 (4,3%)	3/130 (2,3%)	1,90 (0,52; 6,94), 0,3309	1,99 (-1,59; 5,57), 0,2764	50,27 NNH (17,95 NNH; 62,77 NNT)
zmęczenie lub astenia	całkowity okres badania	6/256 (2,3%)	1/130 (0,8%)	3,10 (0,37; 25,99), 0,2979	1,57 (-0,81; 3,96), 0,1958	63,51 NNH (25,25 NNH; 123,32 NNT)
zakazanie dróg moczowych	całkowity okres badania	5/256 (2,0%)	4/130 (3,1%)	0,63 (0,17; 2,38), 0,4929	-1,12 (-4,54; 2,29), 0,5194	88,98 NNT (43,58 NNH; 22,02 NNT)
zator tętnicy płucnej	całkowity okres badania	5/256 (2,0%)	1/130 (0,8%)	2,57 (0,30; 22,23), 0,3912	1,18 (-1,08; 3,45), 0,3056	84,47 NNH (29,00 NNH; 92,52 NNT)
duszność	całkowity okres badania	4/256 (1,6%)	1/130 (0,8%)	2,05 (0,23; 18,51), 0,5235	0,79 (-1,34; 2,93), 0,4667	126,06 NNH (34,13 NNH; 74,46 NNT)
trombocytopenia	całkowity okres badania	4/256 (1,6%)	0/130 (0,0%)	4,65 (0,25; 87,06), 0,3037	1,56 (-0,36; 3,48), 0,1107	64,00 NNH (28,71 NNH; 279,70 NNT)
wymioty	całkowity okres badania	4/256 (1,6%)	1/130 (0,8%)	2,05 (0,23; 18,51), 0,5235	0,79 (-1,34; 2,93), 0,4667	126,06 NNH (34,13 NNH; 74,46 NNT)
sepsa	całkowity okres badania	3/256 (1,2%)	3/130 (2,3%)	0,50 (0,10; 2,52), 0,4028	-1,14 (-4,03; 1,76), 0,4424	88,04 NNT (56,74 NNH; 24,79 NNT)
gorączka	całkowity okres badania	3/256 (1,2%)	2/130 (1,5%)	0,76 (0,13; 4,60), 0,7641	-0,37 (-2,86; 2,13), 0,7732	272,79 NNT (47,03 NNH; 34,97 NNT)
nudności	całkowity okres badania	2/256 (0,8%)	2/130 (1,5%)	0,50 (0,07; 3,62), 0,4957	-0,76 (-3,13; 1,62), 0,5320	132,06 NNT (61,82 NNH; 31,93 NNT)
dławica piersiowa	całkowity okres badania	1/256 (0,4%)	2/130 (1,5%)	0,25 (0,02; 2,79), 0,2609	-1,15 (-3,40; 1,10), 0,3173	87,12 NNT (90,77 NNH; 29,43 NNT)
ostre uszkodzenie nerek	całkowity okres badania	1/256 (0,4%)	2/130 (1,5%)	0,25 (0,02; 2,79), 0,2609	-1,15 (-3,40; 1,10), 0,3173	87,12 NNT (90,77 NNH; 29,43 NNT)

Punkt końcowy	Horzont, mies.	olaparyb, n/N (%)	NHA, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
odwodnienie	całkowity okres badania	0/256 (0,0%)	3/130 (2,3%)	0,07 (0,00; 1,39), 0,0810	-2,31 (-5,12; 0,51), 0,1079	43,33 NNT (197,70 NNH; 19,53 NNT)
niedrożność dróg moczowych	całkowity okres badania	0/256 (0,0%)	2/130 (1,5%)	0,10 (0,00; 2,10), 0,1385	-1,54 (-3,94; 0,87), 0,2098	65,00 NNT (115,52 NNH; 25,36 NNT)
osłabienie (ang. fall)	całkowity okres badania	1/256 (0,4%)	2/130 (1,5%)	0,25 (0,02; 2,79), 0,2609	-1,15 (-3,40; 1,10), 0,3173	87,12 NNT (90,77 NNH; 29,43 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

## 8.13 Działania niepożądane<sup>2</sup>

Poniżej zestawiono działania niepożądane raportowane w badaniu PROfound. Wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania jedynie niedokrwistości w grupie stosującej olaparyb niż w grupie stosującej lek hormonalny nowej generacji. U pacjentów stosujących olaparyb wystąpiło mniej działań niepożądanych niż u pacjentów stosujących lek hormonalny nowej generacji w zakresie zmęczenia lub astenii, zwiększenia aminotransferazy alaninowej, udaru niedokrwienego, wysięku obwodowego, bólu mięśni oraz wzrostu aminotransferazy asparaginianowej, jednak wyniki te nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 35).

---

<sup>2</sup> Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] o działaniu niepożądanym mówi się w odniesieniu do każdego zdarzenia niepożądanego, w odniesieniu do którego zachodzą przesłanki pozwalające przypuszczać, że istnieje związek przyczynowo-skutkowy między zastosowanym produktem a tym zdarzeniem.

---

Tab. 35. Działania niepożądane raportowane w badaniu PROfound.

Punkt końcowy	Horzont, mies.	olaparyb, n/N (%)	NHA, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
niedokrwistość	całkowity okres badania	17/256 (6,6%)	0/130 (0,0%)	<b>19,07 (1,14; 319,71), 0,0404</b>	<b>6,64 (3,38; 9,90), 0,0001</b>	15,06 NNH (10,10; 29,54) NNH
zmęczenie lub astenia	całkowity okres badania	3/256 (1,2%)	3/130 (2,3%)	0,50 (0,10; 2,52), 0,4028	-1,14 (-4,03; 1,76), 0,4424	88,04 NNT (56,74 NNH; 24,79 NNT)
neutropenia	całkowity okres badania	3/256 (1,2%)	0/130 (0,0%)	3,60 (0,18; 70,29), 0,3977	1,17 (-0,60; 2,94), 0,1937	85,33 NNH (34,02 NNH; 167,98 NNT)
trombocytopenia	całkowity okres badania	3/256 (1,2%)	0/130 (0,0%)	3,60 (0,18; 70,29), 0,3977	1,17 (-0,60; 2,94), 0,1937	85,33 NNH (34,02 NNH; 167,98 NNT)
nudności	całkowity okres badania	2/256 (0,8%)	0/130 (0,0%)	2,56 (0,12; 53,80), 0,5443	0,78 (-0,82; 2,38), 0,3381	128,00 NNH (42,02 NNH; 122,37 NNT)
wymioty	całkowity okres badania	2/256 (0,8%)	0/130 (0,0%)	2,56 (0,12; 53,80), 0,5443	0,78 (-0,82; 2,38), 0,3381	128,00 NNH (42,02 NNH; 122,37 NNT)
zapalenie płuc	całkowity okres badania	1/256 (0,4%)	0/130 (0,0%)	1,53 (0,06; 37,88), 0,7943	0,39 (-1,02; 1,80), 0,5866	256,00 NNH (55,60 NNH; 98,30 NNT)
pancytopenia	całkowity okres badania	1/256 (0,4%)	0/130 (0,0%)	1,53 (0,06; 37,88), 0,7943	0,39 (-1,02; 1,80), 0,5866	256,00 NNH (55,60 NNH; 98,30 NNT)
zmniejszony apetyt	całkowity okres badania	1/256 (0,4%)	0/130 (0,0%)	1,53 (0,06; 37,88), 0,7943	0,39 (-1,02; 1,80), 0,5866	256,00 NNH (55,60 NNH; 98,30 NNT)
hipokalcemia	całkowity okres badania	1/256 (0,4%)	0/130 (0,0%)	1,53 (0,06; 37,88), 0,7943	0,39 (-1,02; 1,80), 0,5866	256,00 NNH (55,60 NNH; 98,30 NNT)
bezsenność	całkowity okres badania	1/256 (0,4%)	0/130 (0,0%)	1,53 (0,06; 37,88), 0,7943	0,39 (-1,02; 1,80), 0,5866	256,00 NNH (55,60 NNH; 98,30 NNT)
udar naczyniowo-mózgowy	całkowity okres badania	1/256 (0,4%)	0/130 (0,0%)	1,53 (0,06; 37,88), 0,7943	0,39 (-1,02; 1,80), 0,5866	256,00 NNH (55,60 NNH; 98,30 NNT)
kaszel	całkowity okres badania	1/256 (0,4%)	0/130 (0,0%)	1,53 (0,06; 37,88), 0,7943	0,39 (-1,02; 1,80), 0,5866	256,00 NNH (55,60 NNH; 98,30 NNT)

Punkt końcowy	Horzont, mies.	olaparyb, n/N (%)	NHA, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
śródmiaższowa choroba płuc	całkowity okres badania	1/256 (0,4%)	0/130 (0,0%)	1,53 (0,06; 37,88), 0,7943	0,39 (-1,02; 1,80), 0,5866	256,00 NNH (55,60 NNH; 98,30 NNT)
zapalenie płuc	całkowity okres badania	1/256 (0,4%)	0/130 (0,0%)	1,53 (0,06; 37,88), 0,7943	0,39 (-1,02; 1,80), 0,5866	256,00 NNH (55,60 NNH; 98,30 NNT)
biegunka	całkowity okres badania	1/256 (0,4%)	0/130 (0,0%)	1,53 (0,06; 37,88), 0,7943	0,39 (-1,02; 1,80), 0,5866	256,00 NNH (55,60 NNH; 98,30 NNT)
ostre uszkodzenie nerek	całkowity okres badania	1/256 (0,4%)	0/130 (0,0%)	1,53 (0,06; 37,88), 0,7943	0,39 (-1,02; 1,80), 0,5866	256,00 NNH (55,60 NNH; 98,30 NNT)
zwiększenie ALT	całkowity okres badania	1/256 (0,4%)	1/130 (0,8%)	0,51 (0,03; 8,15), 0,6309	-0,38 (-2,06; 1,31), 0,6597	264,13 NNT (76,54 NNH; 48,46 NNT)
zmniejszenie liczby płytek krwi	całkowity okres badania	1/256 (0,4%)	0/130 (0,0%)	1,53 (0,06; 37,88), 0,7943	0,39 (-1,02; 1,80), 0,5866	256,00 NNH (55,60 NNH; 98,30 NNT)
udar niedokrwienny	całkowity okres badania	0/256 (0,0%)	1/130 (0,8%)	0,17 (0,01; 4,16), 0,2762	-0,77 (-2,67; 1,13), 0,4275	130,00 NNT (88,44 NNH; 37,47 NNT)
wysięk obwodowy	całkowity okres badania	0/256 (0,0%)	1/130 (0,8%)	0,17 (0,01; 4,16), 0,2762	-0,77 (-2,67; 1,13), 0,4275	130,00 NNT (88,44 NNH; 37,47 NNT)
ból mięśni	całkowity okres badania	0/256 (0,0%)	1/130 (0,8%)	0,17 (0,01; 4,16), 0,2762	-0,77 (-2,67; 1,13), 0,4275	130,00 NNT (88,44 NNH; 37,47 NNT)
wzrost AST	całkowity okres badania	0/256 (0,0%)	1/130 (0,8%)	0,17 (0,01; 4,16), 0,2762	-0,77 (-2,67; 1,13), 0,4275	130,00 NNT (88,44 NNH; 37,47 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*); NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

## 8.14 Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań innego rodzaju

Poniżej zestawiono wyniki z badania obserwacyjnego RWE (Marshall 2019) oraz z badań jednoramiennych (TOPARP-A i TOPARP-B).

W badaniu obserwacyjnym Marshall 2019 odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon wyniósł 39% w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących olaparyb w dawce 400 mg dwa razy dziennie (por. Tab. 36). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym we wszystkich badaniach jednoramiennych (niezależnie od dawki olaparybu – 300/400 mg dwa razy dziennie) była niedokrwistość.

W badaniu TOPARP-A u uczestników często występowało zmęczenie (58%), nudności (36%), bóle stawów (30%), anoreksja (28%) oraz duszności (28%).

W badaniu TOPARP-B wśród uczestników stosujących olaparyb w dawce 400 mg dwa razy dziennie często występowało zmęczenie (36%), zmniejszenie liczby płytek krwi (30%), wymioty (30%), zmniejszenie masy ciała (30%), ból pleców (28%) i nudności (26%); natomiast wśród pacjentów stosujących olaparyb w dawce 300 mg dwa razy dziennie najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi było zmęczenie (44%), nudności (36%), ból pleców (34%) oraz zmniejszony apetyt (30%). (por. Tab. 37 i Tab. 38).

**Tab. 36. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu Marshall 2019.**

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Horyzont, tygodnie	olaparyb w dawce 400 mg BID, n/N (%)
Marshall 2019	zgon	ogólna	całkowity okres badania	9/23 (39%)
		mutacje ATM	całkowity okres badania	3/6 (50%)
		mutacje BRCA1/2	całkowity okres badania	6/17 (35%)

BID – dwa razy dziennie; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych.

**Tab. 37. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu TOPARP-A.**

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont, tygodnie	olaparyb w dawce 400 mg BID, n/N (%)	
			AE dowolnego stopnia	AE stopnia $\geq 3$
TOPARP-A	niedokrwistość	12 tygodni	38/50 (76%)	10/50 (20%)
	zmęczenie	12 tygodni	29/50 (58%)	6/50 (12%)
	nudności	12 tygodni	18/50 (36%)	0/50 (0%)
	bóle stawów	12 tygodni	15/50 (30%)	1/50 (2%)
	anoreksja	12 tygodni	14/50 (28%)	1/50 (2%)
	duszności	12 tygodni	14/50 (28%)	1/50 (2%)
	ból pleców	12 tygodni	11/50 (22%)	1/50 (2%)
	wymioty	12 tygodni	10/50 (20%)	0/50 (0%)
	utrata masy ciała	12 tygodni	9/50 (18%)	0/50 (0%)
	biegunka	12 tygodni	8/50 (16%)	0/50 (0%)



Badanie	Punkt końcowy	Horyzont, tygodnie	olaparyb w dawce 400 mg BID, n/N (%)	
			AE dowolnego stopnia	AE stopnia $\geq 3$
	obrzęki obwodowe	12 tygodni	8/50 (16%)	1/50 (2%)
	ból kości	12 tygodni	8/50 (16%)	1/50 (2%)
	ból (kończyn)	12 tygodni	8/50 (16%)	0/50 (0%)
	zwiększenie stężenia kreatyniny	12 tygodni	7/50 (14%)	0/50 (0%)
	ból w klatce piersiowej	12 tygodni	7/50 (14%)	0/50 (0%)
	zaparcia	12 tygodni	7/50 (14%)	0/50 (0%)
	kaszel	12 tygodni	7/50 (14%)	0/50 (0%)
	ból głowy	12 tygodni	6/50 (12%)	0/50 (0%)
	hiponatremia	12 tygodni	6/50 (12%)	1/50 (2%)
	leukopenia	12 tygodni	6/50 (12%)	3/50 (6%)
	zawroty głowy	12 tygodni	5/50 (10%)	0/50 (0%)
	neutropenia	12 tygodni	5/50 (10%)	2/50 (4%)
	trombocytopenia	12 tygodni	5/50 (10%)	2/50 (4%)

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); BID – dwa razy dziennie; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych.

Tab. 38. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu TOPARP-B.

Badanie	Punkt końcowy	Horizont, tygodnie	olaparib w dawce 300 mg BID, n/N (%)		olaparib w dawce 400 mg BID, n/N (%)	
			AE dowolnego stopnia	AE stopnia $\geq 3$	AE dowolnego stopnia	AE stopnia $\geq 3$
TOPARP-B	niedokrwistość	całkowity okres badania	31/49 (63%)	15/49 (30%)	37/49 (75%)	18/49 (36%)
	zmęczenie	całkowity okres badania	22/49 (44%)	3/49 (6%)	31/49 (63%)	4/49 (8%)
	ból pleców	całkowity okres badania	17/49 (34%)	4/49 (8%)	14/49 (28%)	3/49 (6%)
	nudności	całkowity okres badania	18/49 (36%)	1/49 (2%)	13/49 (26%)	0/49 (0%)
	zmniejszenie liczby płytek krwi	całkowity okres badania	12/49 (24%)	3/49 (6%)	15/49 (30%)	3/49 (6%)
	zmniejszony apetyt	całkowity okres badania	15/49 (30%)	2/49 (4%)	10/49 (20%)	0/49 (0%)
	wymioty	całkowity okres badania	10/49 (20%)	0/49 (0%)	15/49 (30%)	0/49 (0%)
	zmniejszenie masy ciała	całkowity okres badania	10/49 (20%)	1/49 (2%)	15/49 (30%)	0/49 (0%)
	biegunka	całkowity okres badania	9/49 (18%)	1/49 (2%)	11/49 (22%)	1/49 (2%)
	ból stawów	całkowity okres badania	9/49 (18%)	1/49 (2%)	9/49 (18%)	4/49 (8%)
nadciśnienie	całkowity okres badania	10/49 (20%)	1/49 (2%)	8/49 (16%)	4/49 (8%)	
zmniejszenie liczby neutrofilii	całkowity okres badania	11/49 (22%)	2/49 (4%)	7/49 (14%)	3/49 (6%)	
duszności	całkowity okres badania	6/49 (12%)	1/49 (2%)	11/49 (22%)	1/49 (2%)	

Badanie	Punkt końcowy	Horizont, tygodnie	olaparab w dawce 300 mg BID, n/N (%)		olaparab w dawce 400 mg BID, n/N (%)	
			AE dowolnego stopnia	AE stopnia ≥3	AE dowolnego stopnia	AE stopnia ≥3
	ból brzucha	całkowity okres badania	4/49 (8%)	0/49 (0%)	12/49 (24%)	6/49 (12%)
	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	całkowity okres badania	9/49 (18%)	0/49 (0%)	6/49 (12%)	0/49 (0%)
	obrzęk obwodowy	całkowity okres badania	6/49 (12%)	0/49 (0%)	9/49 (18%)	1/49 (2%)
	zakażenie dróg moczowych	całkowity okres badania	6/49 (12%)	3/49 (6%)	9/49 (18%)	3/49 (6%)
	zaparcia	całkowity okres badania	7/49 (14%)	0/49 (0%)	7/49 (14%)	0/49 (0%)
	kaszel	całkowity okres badania	3/49 (6%)	0/49 (0%)	9/49 (18%)	0/49 (0%)
	ból mięśniowo-szkieletowy klatki piersiowej	całkowity okres badania	3/49 (6%)	0/49 (0%)	9/49 (18%)	0/49 (0%)
	ból mięśniowo-szkieletowy	całkowity okres badania	6/49 (12%)	1/49 (2%)	6/49 (12%)	1/49 (2%)
	hipokaliemia	całkowity okres badania	3/49 (6%)	0/49 (0%)	8/49 (16%)	0/49 (0%)
	osłabienie mięśni	całkowity okres badania	4/49 (8%)	0/49 (0%)	7/49 (14%)	2/49 (4%)
	zmniejszenie liczby białych krwinek	całkowity okres badania	4/49 (8%)	0/49 (0%)	7/49 (14%)	1/49 (2%)
	zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	całkowity okres badania	4/49 (8%)	1/49 (2%)	5/49 (10%)	1/49 (2%)
	zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej	całkowity okres badania	3/49 (6%)	0/49 (0%)	6/49 (12%)	1/49 (2%)
	zaburzenia smaku	całkowity okres badania	6/49 (12%)	0/49 (0%)	3/49 (6%)	0/49 (0%)

Badanie	Punkt końcowy	Horizont, tygodnie	olaparab w dawce 300 mg BID, n/N (%)		olaparab w dawce 400 mg BID, n/N (%)	
			AE dowolnego stopnia	AE stopnia ≥3	AE dowolnego stopnia	AE stopnia ≥3
	krwiomocz	całkowity okres badania	5/49 (10%)	0/49 (0%)	4/49 (8%)	2/49 (4%)
	choroba grypopodobna	całkowity okres badania	3/49 (6%)	0/49 (0%)	6/49 (12%)	0/49 (0%)
	skurcze mięśni	całkowity okres badania	3/49 (6%)	0/49 (0%)	6/49 (12%)	0/49 (0%)
	zwiększona aktywność transferazy gamma-glutamylowej	całkowity okres badania	3/49 (6%)	0/49 (0%)	5/49 (10%)	3/49 (6%)
	zakażenie dolnych dróg oddechowych	całkowity okres badania	5/49 (10%)	1/49 (2%)	3/49 (6%)	1/49 (2%)
	zmniejszenie liczby limfocytów	całkowity okres badania	3/49 (6%)	1/49 (2%)	5/49 (10%)	2/49 (4%)
	gorączka	całkowity okres badania	6/49 (12%)	2/49 (4%)	2/49 (4%)	0/49 (0%)
	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	całkowity okres badania	2/49 (4%)	0/49 (0%)	5/49 (10%)	2/49 (4%)
	ból pachwiny	całkowity okres badania	3/49 (6%)	0/49 (0%)	4/49 (8%)	2/49 (4%)
	zawroty głowy	całkowity okres badania	3/49 (6%)	1/49 (2%)	3/49 (6%)	1/49 (2%)
	ucisk rdzenia kręgowego	całkowity okres badania	1/49 (2%)	1/49 (2%)	5/49 (10%)	5/49 (10%)

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); BID – dwa razy dziennie; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych.

## 9 Ograniczenia

### Ograniczenia analizy

Ograniczeniem niniejszej analizy jest mała liczba badań dotyczących oceny skuteczności olaparybu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami – zidentyfikowano jedno randomizowane kontrolowane badanie. Obejmowało ono jednak liczną populację – 387 osób. Dodatkowo zidentyfikowano jedno badanie (Marshall 2019), które umożliwiło przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej. Należy pamiętać, że dla leków onkologicznych w danym wskazaniu zazwyczaj przeprowadzane jest jedno RCT, a brak dużej liczby badań skuteczności praktycznej wynika z niedawnej daty rejestracji.

Do ograniczeń niniejszej analizy można zaliczyć również różne schematy dawkowania olaparybu w uwzględnionych badaniach. Niemniej w głównym badaniu RCT (PROfound) oraz w badaniu uwzględnionym w analizie skuteczności praktycznej (Marshall 2019) pacjenci stosowali olaparyb w dawce 300 mg dwa razy dziennie, tj. zgodnej z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz zapisami wnioskowanego programu lekowego. Natomiast w badaniach jednoramiennych uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa pacjenci byli leczeni olaparybem w dawce 400 mg dwa razy dziennie. Jednak ze względu na małą liczbę badań olaparybu we wnioskowanym wskazaniu oraz na fakt, że badania jednoramienne zostały włączone jedynie do analizy bezpieczeństwa, to zostały one włączone do niniejszego przeglądu systematycznego. Dane z badań jednoramiennych, w których pacjenci stosowali olaparyb w dawce 400 mg dwa razy dziennie należy traktować jako poszerzoną analizę bezpieczeństwa.

W analizie przyjęto, że skuteczność ponownej terapii NHA odpowiada skuteczności BSC, co jest założeniem konserwatywnym. Niektóre wytyczne towarzystw naukowych, m.in. NCCN 2021 i ASCO 2019 dopuszczają ponowne stosowanie NHA, taka terapia była również dopuszczana w momencie rozpoczęcia badania przez wytyczne NCCN 2016. Z kolei zapisy programu lekowego B.56 wykluczają refundację ponownej terapii NHA, w związku z czym przyjęto założenie o takiej samej skuteczności BSC.

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa ocenianej interwencji nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o odnalezione randomizowane kontrolowane badanie, jak również w oparciu o badania jednoramienne i obserwacyjne badanie RWE.

Wszystkie badania były sponsorowane przez producentów, jednak fakt wykorzystywania w nich obiektywnych punktów końcowych powoduje, że wyniki należy uznać za wiarygodne.

### Ograniczenia badań

1. Ograniczeniem badania PROfound jest brak zaślepienia badaczy.

Należy jednak wziąć pod uwagę, że brak zaślepienia w badaniu ProFound wynikał z zastosowania wielu różnych interwencji, podawanych doustnie w różnej postaci (tabletki oraz kapsułki) i z konieczności komedykacji w przypadku tylko jednej z interwencji – w przypadku leczenia abirateronem dodatkowo podawany był predni-

zon. Zaślepienie badania nie było możliwe ze względu na postać i schemat dawkowania leków w poszczególnych grupach. W grupie badanej pacjenci otrzymywali dwa razy dziennie po dwie tabletki powlekane olaparybu. W grupie kontrolnej część chorych otrzymywała enzalutamid w postaci kapsułek lub tabletek (4 kapsułki lub 4 tabletki raz na dobę), natomiast pozostali chorzy otrzymywali abirateron w postaci tabletek (4 tabletki po 250 mg lub 2 tabletki po 500 mg raz na dobę) oraz dodatkowo prednizon doustnie dwa razy na dobę. Liczba i zróżnicowanie postaci terapii otrzymywanych przez pacjentów wpłynęło na brak możliwości przeprowadzenia zaślepienia, co zostało podkreślone również przez Europejską Agencję Leków w dokumencie EPAR. [EMA 2020]

Ze względu na brak zaślepienia pierwszorzędowym punktem końcowym wybranym do oceny skuteczności był rPFS w ocenie zaślepionego niezależnego komitetu oceniającego (BICR ang. blinded independent review committee), a nie w ocenie badacza. Taka decyzja pozwoliła na zminimalizowanie ryzyka błędu systematycznego.

Ponieważ w sytuacji braku możliwości wykonania badania z zaślepieniem do oceny efektów leczenia wybrano ocenę niezależnej komisji BICR, ryzyko błędu związanego z zaślepieniem badaczy należałoby uznać za zmniejszone. Dodatkowo należy zauważyć, że brak zaślepienia nie wpływa na zmianę częstości raportowania wystąpienia takich obiektywnych punktów końcowych jak np. zgon.

2. Pacjenci z grupy kontrolnej badania PROfound mieli ponadto możliwość przejścia na terapię olaparybem w przypadku stwierdzonej progresji w oparciu o obrazowanie. Taki zapis w protokole badania podyktowany był względami etycznymi i uwzględniał stopień zaawansowania choroby i stan pacjentów w badanej populacji. Pomimo pozwolenia na takie przejście i wysokiego odsetka pacjentów z grupy kontrolnej, którzy skorzystali z tej możliwości (66% pacjentów), wyniki dotyczące OS w kohorcie A osiągnęły istotność statystyczną. Dodatkowo zastosowano metodę korygowania wyników o fakt cross-over, której wyniki wykazały jeszcze większą przewagę terapii olaparybem nad terapią NHA.
3. W analizie bezpieczeństwa dane z badania PROfound dotyczyły wszystkich pacjentów z kohort A i B. Braku wyróżnienia wyników dla węższej populacji BRCAm nie należy uważać za ograniczenie, ponieważ obecność poszczególnych mutacji ma raczej znaczenie w ocenie skuteczności (pacjenci z populacji BRCAm wykazywali lepszą odpowiedź na leczenie niż cała kohorta A lub populacja ogólna), nie zaś w ocenie bezpieczeństwa.

# 10 Dyskusja

## 10.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne z zakresu skuteczności praktycznej zastosowania olaparybu w leczeniu pacjentów z rozsiałym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnymi mutacjami w genach odpowiedzialnych za naprawę DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej, u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji. Dodatkowo odnaleziono trzy badania jednoramienne, które włączono do analizy bezpieczeństwa.

Ryzyko błędu systematycznego randomizowanego badania klinicznego – PROfound, oceniono jako wysokie przy pomocy kwestionariusza Cochrane. W przypadku badań jednoramiennych do oceny wykorzystano skalę NICE, w której każde z badań – TOPARP-A, TOPARP-B, oraz Marshall 2019 otrzymało 7 punktów. Jakość włączonych przeglądów systematycznych oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR.

## 10.2 Wyniki

### 10.2.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim olaparybu z NHA (badanie PROfound). Założono, że skuteczność NHA odpowiada skuteczności najlepszej opieki wspomagającej.

W analizie skuteczności porównania terapii olaparybem z NHA uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w populacji ogólnej w zakresie:

- pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu PROfound:
  - przeżycie wolne od progresji w oparciu o obrazowanie
- drugorzędowych punktów końcowych w badaniu PROfound:
  - odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie,
  - czas do progresji bólu
  - zmniejszenie stężenia o co najmniej 50% swoistego antygenu sterczowego
  - współczynnik konwersji krążących komórek guza;
  - przeżycia całkowitego.

Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować o wysokiej skuteczności leczenia olaparybem, lepszej od skuteczności abirateronu i enzalutamidu

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy skuteczności eksperymentalnej przedstawiono syntetycznie poniżej

**Tab.35 Analiza skuteczności eksperymentalnej**

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
<b>Populacja BRCam</b>		
Przeżycie wolne od progresji w oparciu o obrazowanie	Olaparyb vs. NHA	9,8 miesiąca 95% CI=(7,6; 11,3) vs 3,0 miesiąca 95% CI=(1,8; 3,6); HR=0,22, 95% CI=(0,15; 0,32)
Odsetek odpowiedzi na leczenie	Olaparyb vs. NHA	43,9% pacjentów w ramieniu olaparybu vs 0% pacjentów w ramieniu NHA
Czas do progresji bólu	Olaparyb vs. NHA	Mediana czasu do progresji bólu nie została osiągnięta w żadnym z ramion badania [HR=0,32 (95% CI=(0,12; 0,81)], niższy odsetek pacjentów leczonych olaparybem doznał progresji bólu niż w grupie kontrolnej (odpowiednio: 8,8% vs 17,2%).
Przeżycie całkowite	Olaparyb vs. NHA	20,1 miesięcy 95% CI=(17,4; 26,8) vs 14,4 miesięcy 95% CI=(10,7; 18,9); HR=0,63 95% CI=(0,42; 0,95)
≥50% spadek poziomu antygeny specyficznego dla prostaty	Olaparyb vs. NHA	61,7% pacjentów w grupie olaparybu vs 0% pacjentów w grupie NHA
Współczynnik konwersji krążących komórek guza	Olaparyb vs. NHA	33,9% pacjentów, 95% CI=(22,08; 47,39) vs 12,5% pacjentów, 95% CI=(3,51; 28,99)
Czas do kolejnej progresji choroby lub zgonu	Olaparyb vs. NHA	16,8 miesiąca 95% CI=(12,7; 20,7) vs 9,5 miesiąca 95% CI=(7,6-11,2); HR=0,48 95% CI=(0,30-0,78)
<b>Kohorta A</b>		
Przeżycie wolne od progresji w oparciu o obrazowanie	Olaparyb vs. NHA	7,4 miesiąca vs 3,6 miesiąca; HR=0,34 95% CI=(0,25; 0,47); p < 0,0001
Odsetek odpowiedzi na leczenie	Olaparyb vs. NHA	33,3% pacjentów vs 2,3% pacjentów OR=20,86, 95% CI=(4,18; 379,18); p<0,0001
Czas do progresji bólu	Olaparyb vs. NHA	9,9 miesiąca vs nc, HR, 0,44 95% CI=(0,22; 0,91); p=0,0192



Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
Przeżycie całkowite	Olaparyb vs. NHA	19,1 miesiąca vs 14,7 miesiąca; HR=0,69 95% CI=(0,50; 0,97); p = 0,0175
≥50% spadek poziomu antygeny specyficznego dla prostaty	Olaparyb vs. NHA	40,7% pacjentów [95% CI=(33,1; 48,7)] vs 7,2% pacjentów [95% CI=(2,7; 15,1)]
Współczynnik konwersji krążących komórek guza	Olaparyb vs. NHA	17,9% pacjentów (12,33; 24,69) vs 6,0% pacjentów (1,98-13,50)
Czas do kolejnej progresji choroby lub zgonu	Olaparyb vs. NHA	17,2 miesiąca vs 10,6 miesiąca; HR=0,53 95% CI=(0,36-0,79); p = 0,0003

## 10.2.2 Analiza skuteczności praktycznej

Analiza skuteczności praktycznej w niniejszym dokumencie opierała się na wynikach obserwacyjnego badania RWE Marshall 2019. W badaniu uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji u pacjentów z mutacjami BRCA 1/2 (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w populacji ogólnej w zakresie dwóch punktów końcowych:

- Przeżycie wolne od progresji
- Przeżycie całkowite

Najważniejsze wyniki niniejszej analizy skuteczności eksperymentalnej przedstawiono syntetycznie poniżej.

Tab.36 Analiza skuteczności praktycznej

Punkt końcowy	mutacje ATM	mutacje BRCA1/2	HR (95%CI), p
mediana PFS	2,4 miesiąca	12,3 miesiąca	0,17 (0,05; 0,57), p=0,004
mediana OS	4,1 miesiąca	29,8 miesięcy	0,14 (0,02; 0,88), p=0,04

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; p – wartość p; PFS – przeżycie wolne od progresji.

### 10.2.3 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w oparciu o badanie PROfound wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla olaparybu niż dla leku hormonalnego nowej generacji. W tabeli poniżej zestawiono zdarzenia niepożądane o istotnej statystycznie częstości występowania.

Tab. 37 Analiza bezpieczeństwa

Rodzaj zdarzenia	olaparyb, n/N (%)	NHA, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
Dowolne zdarzenie niepożądane	246/256 (96,1%)	115/130 (88,5%)	3,21 (1,40; 7,36), 0,0059	7,63 (1,65; 13,62), 0,0124	13,10 NNH (7,34; 60,63) NNH
Niedokrwistość	127/256 (49,6%)	20/130 (15,4%)	5,41 (3,17; 9,25), 0,0000	34,22 (25,51; 42,94), 0,0000	2,92 NNH (2,33; 3,92) NNH
Nudności	110/256 (43,0%)	27/130 (20,8%)	2,87 (1,76; 4,69), 0,0000	22,20 (12,96; 31,44), 0,0000	4,50 NNH (3,18; 7,72) NNH
Zmniejszony apetyt	80/256 (31,3%)	24/130 (18,5%)	2,01 (1,20; 3,36), 0,0081	12,79 (4,03; 21,55), 0,0042	7,82 NNH (4,64; 24,82) NNH
Przerwa w leczeniu z powodu zdarzenia niepożądanego	119/256 (46,5%)	25/130 (19,2%)	3,65 (2,21; 6,02), 0,0000	27,25 (18,13; 36,38), 0,0000	3,67 NNH (2,75; 5,52) NNH

Dodatkowo wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania dowolnego zdarzenia niepożądanego stopnia  $\geq 3$  oraz niedokrwistości stopnia  $\geq 3$  w grupie stosującej olaparyb niż w grupie stosującej lek hormonalny nowej generacji.

Wyniki badania PROfound wskazują także na istotnie statystycznie wyższą częstość występowania jedynie niedokrwistości w grupie stosującej olaparyb niż w grupie stosującej lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid). U pacjentów stosujących olaparyb wystąpiło mniej poważnych zdarzeń niż u pacjentów stosujących lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) w zakresie większości raportowanych poważnych zdarzeń niepożądanych, jednak wyniki te nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Informacji o bezpieczeństwie dostarczają również badanie obserwacyjne RWE (Marshall 2019) oraz z badania jednoramienne (TOPARP-A i TOPARP-B). W badaniu obserwacyjnym Marshall 2019 odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon wyniósł 39% w populacji ogólnej pacjentów przyjmujących olaparyb w dawce 400 mg dwa razy dziennie. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym we wszystkich badaniach jednoramiennych (niezależnie od dawki olaparybu – 300/400 mg dwa razy dziennie) była niedokrwistość. W badaniu TOPARP-A u uczestników często występowało zmęczenie (58%), nudności (36%), bóle stawów (30%), anoreksja (28%) oraz duszności (28%). W badaniu TOPARP-B wśród uczestników stosujących olaparyb w dawce 400 mg dwa razy dziennie często występowało zmęczenie (36%), zmniejszenie liczby płytek krwi (30%), wymioty (30%), zmniejszenie masy ciała (30%), ból pleców (28%) i nudności (26%); natomiast wśród pacjentów stosujących olaparyb w dawce 300 mg dwa razy dziennie najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi było zmęczenie (44%), nudności (36%), ból pleców (34%) oraz zmniejszony apetyt (30%).

# 11 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa można stwierdzić, że:

- olaparyb jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny od leków hormonalnych nowej generacji (które, jak założono, odpowiadają skuteczności BSC) w zakresie przeżycia wolnego od progresji w oparciu o obrazowanie, odsetka obiektywnych odpowiedzi, czasu do progresji bólu,  $\geq 50\%$  spadku poziomu antygenu specyficznego dla prostaty (odpowiedzi PSA<sub>50</sub>), odsetka pacjentów ze spadkiem liczby krążących komórek nowotworowych, czasu do kolejnej progresji choroby lub zgonu oraz przeżycia całkowitego (w całej populacji badania). Przewaga olaparybu nad NHA / BSC jest szczególnie widoczna w przypadku pacjentów z mutacjami w genach BRCA1 i BRCA2;
- stosowanie olaparybu wiąże się z częstszym występowaniem takich zdarzeń niepożądanych jak: niedokrwistość, nudności, zmniejszony apetyt, biegunka, kaszel, duszności oraz dowolne działanie niepożądane. Ponadto w analizie bezpieczeństwa u pacjentów stosujących olaparyb wykazano wyższą częstość przerw w leczeniu, zmniejszenia dawki leku oraz przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Produkt leczniczy Lynparza® adresowany jest do pacjentów z rozsiałym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnymi mutacjami w genach BRCA1/2, u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji, w związku z powyższym opisane korzyści zdrowotne należy ocenić jako wysoce istotne klinicznie. Ponadto wnioskowany lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej wydaje się klinicznie wskazane. Wnioskowany program lekowy adresowany jest do pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których doszło do progresji po uprzednim leczeniu lekami hormonalnymi nowej generacji, którzy obecnie nie posiadają możliwości leczenia w istniejącym programie lekowym raka gruczołu krokowego, ponieważ zapisy programu lekowego B.56 jasno określają, że kryterium uniemożliwiającym włączenie do niniejszego programu jest wcześniejsze leczenie enzalutamidem lub octanem abirateronu), a dodatkowo chemioterapia taksanami nie jest optymalną ścieżką leczenia dla pacjentów z mutacjami w genach BRCA ponieważ:

- nie są dostępne żadne dowody na skuteczność chemioterapii taksanami u chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z mutacjami w genach BRCA1/2. Co więcej - wyniki obserwacyjnego prospektywnego badania PRO-REPAIR-B wskazują, że chorzy z germinalnymi mutacjami BRCA2 odnoszą gorsze efekty kliniczne, jeżeli najpierw są leczeni taksanami, a następnie otrzymują terapię NHA (np. mają krótszy czas do drugiej progresji choroby - 8,6 miesiąca vs 18,9 miesięcy). Może to wskazywać, iż skuteczność taksanów w populacji z mutacjami BRCA jest mniejsza niż w populacji bez tych mutacji [Castro 2019]. Ponadto wyniki dużego amerykańskiego badania RWE [Swami 2020], będącego analizą danych z bazy Flatiron pacjentów leczonych w latach 2013-2019 (chorzy niezależnie od występo-

wania mutacji BRCA z przerzutowym rakiem prostaty, po progresji na terapii NHA) wskazują, że pacjenci z przerzutowym rakiem prostaty po niepowodzeniu terapii NHA, którzy są leczeni ponownie NHA lub docetakselem osiągają lepsze wyniki na ponownej terapii NHA niż na terapii docetakselem. Mediana OS dla terapii sekwencyjnej: abirateron a następnie enzalutamid wyniosła 15,7 miesiąca vs 9,4 miesiąca dla docetakselu, a mediana OS dla terapii sekwencyjnej: enzalutamid a następnie abirateron wyniosła 13,3 miesiąca vs 9,7 miesiąca.

- Stan zdrowia takich pacjentów, prawdopodobnie nie będzie pozwalał na włączenie chemioterapii docetakselem, który pojawia się w wytycznych jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów w dobrym stanie zdrowia (w wytycznych NICE zaznaczono, że powinien być stosowany gdy wskaźnik Karnofskiego, określający stan sprawności, wynosi 60% lub więcej). Ponadto, wytyczne NICE nie zalecają ponownej terapii docetakselem, z kolei według wytycznych NCCN ponowne leczenie docetakselem jest zalecane tylko w szczególnych okolicznościach u pacjentów, u których wcześniej podczas takiego leczenia nie doszło do progresji. W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii przyczyni się do skutecznego i bezpiecznego zaspokojenia niezadresowanej potrzeby medycznej. [NICE 2020, NCCN 2021]

## 12 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

Tab. 39. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania: 01.07.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	olaparib	1 818
#2	AZD 2281	1 823
#3	AZD2281	1 834
#4	AZD-2281	1 823
#5	AZD221	1 818
#6	Lynparza	1 819
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1 836
#8	prostate OR prostatic	244 180
#9	neoplasm OR neoplasms OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR carcinoma OR carcinomas	4 972 031
#10	#8 AND #9	194 553
#11	#7 AND #10	204

Tab. 40. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania: 01.07.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	'olaparib'/exp OR olaparib	6 490
#2	AZD 2281	605
#3	AZD2281	261
#4	AZD-2281	601
#5	AZD221	0
#6	Lynparza	275
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	6 506
#8	prostate OR prostatic	384 163
#9	neoplasm OR neoplasms OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR carcinoma OR carcinomas	6 270 082
#10	#8 AND #9	316 464
#11	#7 AND #10	907

Tab. 41. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania: 01.07.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
-------------------------	----------------	--------

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	olaparib	583
#2	AZD 2281	5
#3	AZD2281	70
#4	AZD-2281	5
#5	AZD221	0
#6	Lynparza	49
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	586
#8	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	5 746
#9	prostate OR prostatic	23 458
#10	neoplasm OR neoplasms OR cancer OR cancers OR tumor OR tumors OR carcinoma OR carcinomas	233 290
#11	#8 AND #9	17 002
#12	#8 OR #11	17 002
#13	#7 AND #12	87

## 13 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

### 13.1 Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych (por. Tab. 42).

Tab. 42. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Antonarakis 2020	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. <i>Eur Urol Oncol.</i> 2020;3(5):594-611.
2	Mohyuddin 2020	Mohyuddin GR, Aziz M, Britt A, Wade L, Sun W, Baranda J, Al-Rajabi R, Saeed A, Kasi A. Similar response rates and survival with PARP inhibitors for patients with solid tumors harboring somatic versus Germline BRCA mutations: A Meta-analysis and systematic review. <i>BMC Cancer.</i> 2020;20(1):Article Number: 507.
3	Ratta 2020	Ratta R, Guida A, Scotté F, Neuzillet Y, Teillet AB, Leuret T, Beuzeboc P. PARP inhibitors as a new therapeutic option in metastatic prostate cancer: a systematic review. <i>Prostate cancer Prostatic Dis.</i> 2020;23(4):549-560.
4	Yi 2019	Yi T, Feng Y, Sundaram R, Tie Y, Zheng H, Qian Y, You D, Yi T, Wang P, Zhao X. Antitumor efficacy of PARP inhibitors in homologous recombination deficient carcinomas. <i>International Journal of Cancer.</i> 2019;145(5):1209-1220.

### 13.2 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 43).

Tab. 43. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Agarwal 2020	PROfund	Agarwal N, Evans R, Abrams K, Dequen-O'Byrne P, McCrea C, Muston D, Gresty C, Ghate S, Fan L, Hettle R, et al. Exploring the impact of treatment switching on the interim overall survival (OS) results of the PROfound study. <i>Annals of oncology.</i> 2020;31:S514
2	Bono 2018		Bono JD, Hussain M, Thiery-Vuillemin A, Mateo J, Sartor OA, Chi K, Fizazi K, Twardowski P, Agarwal N, Sandhu S, et al. PROfound: a randomized Phase III trial evaluating olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and a deleterious homologous recombination DNA repair aberration. <i>Oncology research and treatment.</i> 2018;41:79-80.
3	CN-01560508		CN-01560508. Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate cancer (PROfound Study). 2016. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02987543">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02987543</a>

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
4	CN-01883757		CN-01883757. Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate cancer (PROfound Study). 2017. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000300-28-ES">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000300-28-ES</a>
5	de Bono 2017		De Bono JS, Hussain M, Thiery-Vuillemin A, Mateo J, Sartor AO, Chi KN, Fizazi K, Twardowski P, Agarwal N, Sandhu SK, et al. PROfound: a randomized Phase III trial evaluating olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and a deleterious homologous recombination DNA repair aberration. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2017;35(15).
6	de Bono 2020		de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Mehra N, Goessl C, Kang J, Burgents J, Wu W, Kohlmann A, Adelman CA, Hussain M. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2020;382(22):2091-2102.
7	de Bono 2020b		De Bono JS, Fizazi K, Saad F, Shore ND, Roubaud G, Özgüroğlu M, Penel N, Matsubara N, Mehra N, Procopio G, et al. 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. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2020;38(6).
8	de Bono 2020c		de Bono JS, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, et al. 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. <i>Annals of oncology</i> . 2020;31:S508.
9	Feyerabend 2020		Feyerabend S, Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi K, Sartor O, Agarwal N, et al. 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. <i>Oncology research and treatment</i> . 2020. 43:71-72.
10	Hussain 2019		Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore ND, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, et al. PRO found: phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. <i>Annals of oncology</i> . 2019; 30:v881-v882.
11	Hussain 2020		Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Roubaud G, Özgüroğlu M, Kang J, Burgents J, Gresty C, Corcoran C, Adelman CA, de Bono J; PROfound Trial Investigators. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2020.
12	Roubaud 2020		Roubaud G, Özgüroğlu M, Penel N, Matsubara N, Mehra N, Kolinsky MP, Procopio G, Feyerabend S, Joung JY, Gravis G, et al. Tolerability of olaparib (OLA) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations: pROfound. <i>Annals of oncology</i> . 2020;31:S515-S516.



Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
13	Saad 2020		Saad F, Roubaud G, Procopio G, Shore ND, Fizazi K, Thiery-Vuillemin A, Dos Anjos G, Gravis G, Joung JY, Matsubara N, et al. Impact of olaparib vs physician's choice of new hormonal agent (pcNHA) on burden of pain in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): pROfound. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2020;38(15).
14	Sandhu 2019		Sandhu SK, Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Chi K, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, et al. PROfound: phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. <i>Annals of oncology</i> . 2019;30:ix188-ix189.
15	Stopsack 2020		Stopsack KH. Efficacy of PARP Inhibition in Metastatic Castration-resistant Prostate cancer is Very Different with Non-BRCA DNA Repair Alterations: Reconstructing Prespecified Endpoints for Cohort B from the Phase 3 PROfound Trial of Olaparib. <i>Eur Urol</i> . 2020;S0302-2838(20)30716-8.
16	Thiery-Vuillemin 2020		Thiery-Vuillemin A, De Bono JS, Saad F, Procopio G, Shore ND, Fizazi K, Roubaud G, Anjos GD, Gravis G, Joung JY, et al. 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. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2020;38(15).
17	A'Hern 2011	TOPARP	A'Hern R, De Bono J, Sandhu S, Kalaitzaki E, Usdin M, Hall EE. Phase II investigation of a PARP inhibitor (olaparib) in castration resistant prostate cancer (CRPC) which incorporates the possibility that treatment effect may be restricted to biomarker defined subgroups. <i>Trials</i> . 2011;12(SUPPL. 1).
18	A'Hern 2012		A'Hern R, De Bono J, Sandhu S, Kalaitzaki E, Usdin M, Hall E. A two stage phase II design incorporating the possibility that the treatment effect may be restricted to a biomarker defined subgroup : Investigation of a PARP inhibitor (Olaparib) in Castration Resistant Prostate cancer (CRPC). <i>Clinical Trials</i> . 2012;9(4):552-553.
19	CN-01807474		CN-01807474. Phase II trial of olaparib in patients with advanced castration resistant prostate cancer. 2012. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15124653">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15124653</a>
20	Mateo 2015	TOPARP-A	Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, Nava Rodrigues D, Robinson D, Omlin A, Tunariu N, Boysen G, Porta N, Flohr P, Gillman A, Figueiredo I, Paulding C, Seed G, Jain S, Ralph C, Protheroe A, Hussain S, Jones R, Elliott T, McGovern U, Bianchini D, Goodall J, Zafeiriou Z, Williamson CT, Ferraldeschi R, Riisnaes R, Ebbs B, Fowler G, Roda D, Yuan W, Wu YM, Cao X, Brough R, Pemberton H, A'Hern R, Swain A, Kunju LP, Eeles R, Attard G, Lord CJ, Ashworth A, Rubin MA, Knudsen KE, Feng FY, Chinnaiyan AM, Hall E, de Bono JS. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2015;373(18):1697-708.
21	Mateo 2015b		Mateo J, Sandhu S, Miranda S, Carreira S, Jain S, Ralph C, Protheroe A, Hussain S, Jones R, Elliot T, McGovern U, Gillman A, Paulding C, Mossop H, Porta N, Bianchini D, Zafeiriou Z, Boysen G, Rodrigues DN, Flohr P, Seed G, Goodall J, Figueiredo I, Perez-Lopez R, Tunariu N, Omlin A, Ferraldeschi R, Kunju LP, Eeles R, Attard G, Robinson D, Chinnaiyan A, Hall E, De Bono JS. DNA repair defects and antitumor activity with PARP inhibition: TOPARP, a phase II trial of olaparib in

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			metastatic castration resistant prostate cancer. <i>Cancer Research</i> . 2015;75(15 SUPPL. 1).
22	Mateo 2019	TOPARP-B	Mateo J, Porta N, McGovern UB, Elliott T, Jones RJ, Syndikus I, Ralph C, Jain S, Varughese MA, Parikh O, et al. 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. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2019;37.
23	Mateo 2020		Mateo J, Porta N, Bianchini D, McGovern U, Elliott T, Jones R, Syndikus I, Ralph C, Jain S, Varughese M, Parikh O, Crabb S, Robinson A, McLaren D, Birtle A, Tanguay J, Miranda S, Figueiredo I, Seed G, Bertan C, Flohr P, Ebbs B, Rescigno P, Fowler G, Ferreira A, Riisnaes R, Pereira R, Curcean A, Chandler R, Clarke M, Gurel B, Crespo M, Nava Rodrigues D, Sandhu S, Espinasse A, Chatfield P, Tunariu N, Yuan W, Hall E, Carreira S, de Bono JS. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2020;21(1):162-174.
24	Marshall 2019	Marshall 2019	Marshall CH, Sokolova AO, McNatty AL, Cheng HH, Eisenberger MA, Bryce AH, Schweizer MT, Antonarakis ES. Differential Response to Olaparib Treatment Among Men with Metastatic Castration-resistant Prostate cancer Harboring BRCA1 or BRCA2 Versus ATM Mutations. <i>Eur Urol</i> . 2019;76(4):452-458.
25	Marshall 2019b		Marshall CH, McNatty A, Eisenberger MA, Bryce AH, Antonarakis ES. Response to PARP inhibitor therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) patients with BRCA1/2 versus ATM mutations. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2019;37(Supplement 7).

# 14 Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

## 14.1 Opracowania wtórne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych (por. Tab. 44).

Tab. 44. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Brönimann S, Lemberger U, Bruchbacher A, Shariat SF, Hasler MR. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in prostate and urothelial cancer. <i>Current Opinion in Urology</i> . 2020;30(4):519-526.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak przeszukania baz
2	Carmichael J, Maza MLDF, Rescigno P, Chandran K, de Bono J. Targeting defective DNA repair in prostate cancer. <i>Curr Opin Oncol</i> . 2020;32(5):503-509.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak przeszukania baz
3	Gu L, Du N, Jin Q, Li S, Xie L, Mo J, Shen Z, Mao D, Ji J, Khadaroo PA, Chen B. Magnitude of benefit of the addition of poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors to therapy for malignant tumor: A meta-analysis. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> . 2020;147:Article Number: 102888.	do przeglądu nie włączono żadnego badania dotyczącego olaparybu stosowanego w monoterapii w leczeniu raka gruczołu krokowego
4	Guo XX, Wu HL, Shi HY, Su L, Zhang X. The efficacy and safety of olaparib in the treatment of cancers: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Cancer Manag Res</i> . 2018;10:2553-2562.	do przeglądu nie włączono żadnego badania dotyczącego olaparybu stosowanego w monoterapii w leczeniu raka gruczołu krokowego
5	Lavery A, Gilson C, Chowdhury S. PARP inhibitors and stratified treatment of prostate cancer. <i>Expert Review of Anti-cancer Therapy</i> . 2016;16(12):1213-1215.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak przeszukania baz
6	Lesueur P, Chevalier F, Austry JB, Waissi W, Burckel H, Noël G, Habrand JL, Saintigny Y, Joly F. Poly-(ADP-ribose)-polymerase inhibitors as radiosensitizers: A systematic review of pre-clinical and clinical human studies. <i>Oncotarget</i> . 2017;8(40):69105-69124.	niewłaściwe punkty końcowe – przegląd dotyczy inhibitorów PARP stosowanych jako radioterapia
7	Martin GA, Chen AH, Parikh K. A Novel Use of Olaparib for the Treatment of Metastatic Castration-Recurrent Prostate cancer. <i>Pharmacotherapy</i> . 2017;37(11):1406-1414.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak przeszukania baz
8	Rescigno P, Chandler R, de Bono J. Relevance of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in prostate cancer. <i>Curr Opin Support Palliat Care</i> . 2018;12(3):339-343.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak przeszukania baz
9	Ruiz-Schutz VC, Gomes LM, Mariano RC, de Almeida DVP, Pimenta JM, Dal Molin GZ, Kater FR, Yamamura R, Correa Neto NF, Maluf FC, Schutz FA. Risk of fatigue and anemia in patients with advanced cancer treated with olaparib: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2019;141:163-173.	do przeglądu nie włączono żadnego badania dotyczącego olaparybu stosowanego w monoterapii w leczeniu raka gruczołu krokowego

10	Sigorski D, Iżycka-Świeszewska E, Bodnar L. Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in Prostate cancer: Molecular Mechanisms, and Preclinical and Clinical Data. Targeted Oncology. 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak przeszukiwania baz
11	Sonnenburg DW, Morgans AK. Emerging Therapies in Metastatic Prostate cancer. Curr Oncol Rep. 2018;20(6):46.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego – brak przeszukiwania baz

## 14.2 Badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych (por. Tab. 45).

**Tab. 45. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych.**

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Antonarakis ES, Wang H, Teplý BA, Kelly WK, Willms J, Sullivan R, King S, Marshall CH, Lotan TL. Interim results from a phase 2 study of olaparib (without ADT) in men with biochemically-recurrent prostate cancer after prostatectomy with integrated biomarker analysis. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(Supplement 15).	niewłaściwy typ publikacji – doniesienie dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego
2	Aragon-Ching JB. The promising role of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in prostate cancer. Asian J Androl. 2016;18(4):592-3.	niewłaściwy typ publikacji – opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
3	Chau V, Madan RA, Figg WD. Exploiting defects in homologous recombination repair for metastatic, castration-resistant prostate cancer. Cancer Biol Ther. 2020;21(10):884-887.	niewłaściwy typ publikacji – opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym
4	CN-01592458. Abiraterone/Prednisone, Olaparib, or Abiraterone/Prednisone + Olaparib in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate cancer With DNA Repair Defects. 2017. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03012321">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03012321</a>	brak wyników badania
5	CN-01839535. Olaparib in Patients With Advanced Cancers Who Have A Confirmed Genetic BRCA1 And/Or BRCA2 Mutation. 2010. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022278-15-SE">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022278-15-SE</a>	niewłaściwy typ publikacji – doniesienie dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego
6	CN-02206663. Phase II study of olaparib in previously treated advanced solid tumours with homologous recombination repair mutation (HRRm) or homologous recombination repair deficiency (HRD): LYNK-002. Annals of oncology 2019; 30(Supplement 5).	brak wyników badania
7	De Bono JS, Matsubara N, Penel N, Mehra N, Kolinsky MP, Bompas E, Feyerabend S, Gravis G, Joung JY, Nishimura K, et al. Exploratory gene-by-gene analysis of olaparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): pROfound. Journal of clinical oncology. 2021;39(Supplement 6).	niewłaściwy typ publikacji – doniesienie dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego
8	Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, Mortimer P, Swaisland H, Lau A, O'Connor MJ, Ashworth A, Carmi-	niewłaściwa populacja – brak wyników dla

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	chael J, Kaye SB, Schellens JH, de Bono JS. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. <i>N Engl J Med.</i> 2009;361(2):123-34.	subpopulacji pacjentów z rakiem gruczołu krokowego
9	Gonzalez-Ochoa E, Verduzco-Aguirre H, Crawford ED, Bourlon MT. 69-Year-Old Man With Castration-Resistant Prostate cancer Progressing After Docetaxel and Androgen Receptor-Targeting Agent. <i>Oncology (Williston Park).</i> 2020;34(4):693611.	niewłaściwa interwencja – pacjent nie przyjmował olaparybu
10	Hyman D, Hendifar A, Cheol Chung H, Maio M, Leary A, Spanggaard I, Rhee J, Marton M, Chen M, Krishnan S, Shapira R. Phase II study of olaparib in previously treated advanced solid tumours with homologous recombination repair mutation (HRRm) or homologous recombination repair deficiency (HRD): LYNK-002. <i>Annals of Oncology.</i> 2019;30(Supplement 5):v53-v54.	niewłaściwy typ publikacji – doniesienie dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego
11	Ma Y, He L, Huang Q, Zheng S, Zhang Z, Li H, Liu S. Response to olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer with germline BRCA2 mutation: a case report. <i>BMC Med Genet.</i> 2018;19(1):185.	niewłaściwe punkty końcowe
12	Merseburger AS. Olaparib for metastatic prostate cancer—the PROfound trial. Olaparib beim metastasierten Prostatakarzinom - die PROfound-Studie. <i>Urologe.</i> 2020.	niewłaściwy język publikacji – publikacja w języku niemieckim
13	[No authors listed] Stratifying prostate patients for olaparib. <i>Cancer Discov.</i> 2015;5(6):568-9.	niewłaściwa metodyka badania – artykuł poglądowy
14	[No authors listed] DDR-Defective Metastatic Prostate cancers Are Susceptible to Olaparib. <i>Cancer discovery.</i> 2020;10(2):OF11.	brak dostępu do pełnego tekstu
15	Pisick EP, Garrett-Mayer E, Halabi S, Mangat PK, Yang ES-H, Dib EG, Burgess EF, Zakem MH, Rohatgi N, Bilan MA, Warren SL, Anderson ST, Rygiel AL, Schilsky RL. Olaparib (O) in patients (pts) with prostate cancer with BRCA1/2 inactivating mutations: Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) study. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2020;38(15).	niewłaściwy typ publikacji – doniesienie dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego
16	Sandhu S, Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Chi K, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, et al. 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). <i>Asia-Pacific journal of clinical oncology.</i> 2019;15(Supplement 9)	brak wyników
17	Sandhu S, De Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Chi K, Sartor O, Agarwal N, Olmos D. 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 <i>Asia-Pacific journal of clinical oncology.</i> 2020;16(Supplement 9)	niewłaściwy typ publikacji – doniesienie dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego
18	Van Der Wijngaart H, Hoes LR, Van Berge Henegouwen JM, Van Der Velden DL, Zeverijn L, Roepman P, Nguyen L, Van Werkhoven ED, De Leng WWJ, Jansen AML, Mehra N, Robbrecht D, Gelderblom H, Voest EE, Verheul HMW. Olaparib monotherapy in pretreated patients with BRCA1/2alterations: Results of a DRUP trial cohort. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 2020;38(15).	niewłaściwy typ publikacji – doniesienie dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego

## 15 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 46 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 46. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (RCT, ang. <i>randomised controlled trial</i> ), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (pRCT, ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> ).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (CCT, ang. <i>clinical controlled trail</i> ).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów.

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CCT – kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji; pRCT – pragmatyczna próba kliniczna; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

## 16 Aneks 5. Komunikaty bezpieczeństwa

### URPL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczący preparatu Lynparza® (olaparyb) [URPL].

W dokumencie zawarto następujące informacje do osób wykonujących zawód medyczny:

- Produkt leczniczy LYNPARZA (olaparyb) w postaci tabletek został dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską dn. 22 lutego 2018 r.
- LYNPARZA kapsułki twarde i tabletki powlekane nie mogą być używane zamiennie w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci farmaceutycznych.
- Aby uniknąć błędów medycznych, lekarze przepisujący lek powinni na każdej receptce określić postać farmaceutyczną i dawkowanie LYNPARZA, a farmaceuci powinni zapewnić, że pacjentom jest wydawana właściwa postać farmaceutyczna i dawka.
- Należy poinstruować pacjentów o prawidłowej dawce przepisanych im kapsułek lub tabletek, które powinni przyjmować. Wszystkim pacjentom, przestawianym z kapsułek na tabletki (lub odwrotnie) należy wytłumaczyć, jakie są różnice w dawkowaniu w miligramach dla każdej z tych postaci farmaceutycznych leku.

### EMA/EudraVigilance

Informacje na temat bezpieczeństwa preparatu Lynparza odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [EudraVigilance]. Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków / reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi do 15 grudnia 2020 roku odnotowano ogółem 3 221 doniesienia o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Lynparza. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji pacjentów w wieku od 18 do 64 lat. Wśród mężczyzn odnotowano 116 doniesień o zdarzeniach niepożądanych, spośród których najczęściej występującymi były zranienia i zatrucia, zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego.

Zgodnie z danymi do 15 grudnia 2020 roku dla olaparybu odnotowano ogółem 3 867 doniesienia o zdarzeniach niepożądanych. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji pacjentów w wieku od 18 do 64 lat. Wśród mężczyzn odnotowano 167 doniesień o zdarzeniach niepożądanych, spośród których najczęściej występującymi były zranienia i zatrucia, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone, zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania, zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

### FDA/MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Lynparza [MedWatch].

**DrugLib**

Na stronie DrugLib nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Lynparza® [DrugLib].

**WHO/ Uppsala Monitoring Centre**

Na stronie Uppsala Monitoring Centre nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania preparatu Lynparza® [Uppsala Monitoring Centre].



## 17 Aneks 6. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono przetłumaczony na język polski kwestionariusz oceny wg skali AMSTAR 2 [Shea 2017]. Na poniższe pytania obowiązują trzy możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo Tak” oraz „Nie”.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2);
- adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4);
- uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7);
- ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9);
- adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11);
- uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13);
- ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15).

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie<sup>3</sup>; przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd zawiera więcej niż je-

---

<sup>3</sup> Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

den słaby punkt w domenie krytycznej i nie zapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

**1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:

- populacje,
  - interwencje,
  - komparator,
  - efekty zdrowotne,
  - ramy czasowe – opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
- 2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:

- zapytania,
- strategię wyszukiwania,
- kryteria włączenia/wyłączenia,
- ocenę ryzyka błędu.

Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:

- plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy oraz
- plan badania przyczyn heterogeniczności,
- uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.

**3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
- wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

#### **4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni uwzględnić (wszystkie z niżej wymienionych):

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu 24 miesięcy poprzedzających ukończenie opracowania.

#### **5. Czy selekcja badań została powtórzona?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

#### **6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań lub
- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.

#### **7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

**8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- szczegółowo opisać komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

**9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?**

**Badania kliniczne z randomizacją.**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

**Nierandomizowane badania.**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających oraz
- błędu selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

**10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

**11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?**

**Badania kliniczne z randomizacją.**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

**Nierandomizowane badania.**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz
- osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

**12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

**13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

**14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

**15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

**16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

## 18 Aneks 7. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania

Poniżej zamieszczono szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania (por. Tab. 47) ocenionych w skali AMSTAR 2. Kolorem zaznaczono domeny krytyczne opisane przez autorów skali (por. rozdz. 17).

**Tab. 47. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR.**

Pytanie	Odpowiedź			
	Antonarakis 2020	Mohyuddin 2020	Ratta 2020	Yi 2019
Pyt 1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	nie	tak	tak	tak
Pyt 2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	nie	nie	tak	nie
Pyt 3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	tak	nie	nie	nie
Pyt 4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	nie	częściowo tak	tak	tak
Pyt 5. Czy selekcja badań została powtórzona?	nie	tak	tak	tak
Pyt 6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	nie	tak	nie	tak
Pyt 7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	nie	nie	nie
Pyt 8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	częściowo tak	nie	częściowo tak	częściowo tak
Pyt 9a Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią	nie	tak	nie	tak

Pytanie	Odpowiedź			
	Antonarakis 2020	Mohyuddin 2020	Ratta 2020	Yi 2019
technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?				
Pyt 10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie	nie	nie
Pyt 11a Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	tak
Pyt 12 Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezę dowodów?	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	tak
Pyt 13 Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	nie	nie	tak	nie
Pyt 14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	nie	tak	nie	tak
Pyt 15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	tak
Pyt 16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak	tak	tak



Pytanie	Odpowiedź			
	Antonarakis 2020	Mohyuddin 2020	Ratta 2020	Yi 2019
Podsumowanie wyników	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska

Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”; „Nie”;

Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.

# 19 Aneks 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane

## Randomizacja

- właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.

## Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego

## Zaślepienie badaczy i pacjentów

- badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego

## Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego

## Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznane ryzyko błędu systematycznego

## Selektywne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego

#### Ogólna jakość

- niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu
- wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

Opracowano na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

## 20 Aneks 9. Ocena jakości serii przypadków wg skali NICE

1. Czy badanie zostało przeprowadzone w więcej niż jednym centrum?
2. Czy precyzyjnie opisano cel badania?
3. Czy precyzyjnie zdefiniowano kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku)?
4. Czy precyzyjnie zdefiniowano raportowane punkty końcowe?
5. Czy dane zbierano prospektywnie?
6. Czy wyraźnie opisano, że pacjenci byli rekrutowani do badania kolejno z rzędu?
7. Czy dokładnie opisano główne wyniki badania?
8. Czy sklasyfikowano poszczególne punkty końcowe (np. jako stopień zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki testu, charakterystyka pacjentów)?

Odp. TAK = 1 pkt.

## 21 Aneks 10. Krótki inwentarz bólu

Krótki inwentarz bólu jest narzędziem, pozwalającym na ocenę bólu przez pacjenta w warunkach klinicznych. Kwestionariusz składa się z 9 pytań.

Tab. 48 Krótki inwentarz bólu

Pytanie	Sposób odpowiedzi
1) Czy danego dnia pacjent odczuwał inny ból niż codzienny, łatwy do zignorowania ból (taki jak ból głowy lub zęba)?	Tak/nie
2) Na rysunku pacjent zaciemnia miejsca, w których odczuwa ból oraz zaznacza znakiem „X” obszar, który boli najbardziej.	Zaciemnienie odpowiednich obszarów rysunku
3) Pacjent ocenia swój ból, zakreślając jedną cyfrę, która najlepiej opisuje najsilniejszy ból jaki odczuwał w ciągu ostatnich 24 godzin	Skala od 1 do 10, gdzie 1 oznacza brak bólu, a 10 – ból nie do wytrzymania
4) Pacjent ocenia swój ból, zakreślając jedną cyfrę, która najlepiej opisuje najstabszy ból jaki odczuwał w ciągu ostatnich 24 godzin	Skala od 1 do 10, gdzie 1 oznacza brak bólu, a 10 – ból nie do wytrzymania
5) Pacjent ocenia swój ból, zakreślając jedną cyfrę, która najlepiej opisuje średnią odczuwanego przez niego bólu	Skala od 1 do 10, gdzie 1 oznacza brak bólu, a 10 – ból nie do wytrzymania
6) Pacjent ocenia swój ból, zakreślając jedną cyfrę, która najlepiej opisuje jego ból w danym momencie	Skala od 1 do 10, gdzie 1 oznacza brak bólu, a 10 – ból nie do wytrzymania
7) Jak jest leczony ból pacjenta?	Miejsce na odpowiedź
8) Jak dużą ulgę przyniosły leki przeciwbólowe w ciągu ostatnich 24 godzin?	Skala od 0% do 100%, gdzie 0 oznacza brak ulgi, a 100% – zupełną ulgę
4) Pacjent zakreśla jedną cyfrę, która najlepiej opisuje jak ból wpłynął w ciągu ostatnich 24 godzin na jego: -Aktywność ogólną -Nastrój -Zdolność chodzenia -Pracę -Relacje z innymi ludźmi -Sen -Zadowolenie z życia	Skala od 1 do 10, gdzie 1 oznacza brak wpływu, a 10 – bardzo mocny negatywny wpływ

## 22 Aneks 11 Algorytm oceny ilościowej leków przeciwbólowych (AQA)

Algorytm oceny ilościowej leków przeciwbólowych (AQA, ang. *Analgesic Quantification Algorithm*) jest siedmiostopniową skalą, określającą ilość leków przeciwbólowych przyjmowanych przez pacjenta.

**Tab. 49 Algorytm oceny ilościowej leków przeciwbólowych**

0.	Brak środka przeciwbólowego
1.	Nieopiodowe leki przeciwbólone
2.	Słabe opioidy
3.	Silne opioidy $\leq 75$ mg OME dziennie
4.	Silne opioidy $> 75-150$ mg OME dziennie
5.	Silne opioidy $> 150-300$ mg OME dziennie
6.	Silne opioidy $> 300-600$ mg OME dziennie

OME - doustny ekwiwalent morfiny (ang. *oral morphine equivalent*)

## 23 Aneks 12. Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych

### 23.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie (por. Tab. 50).

Tab. 50. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
PROfound	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• potwierdzone histologicznie rozpoznanie raka prostaty,</li><li>• udokumentowany oporny na kastrację rak prostaty z przerzutami,</li><li>• progresja po wcześniejszym leczeniu hormonalnym lekami nowej generacji (np. octanem abirateronu i/lub enzalutamidem) przerzutowego raka prostaty i/lub CRPC,</li><li>• trwająca terapia analogiem LHRH lub obustronna orchiektomia,</li><li>• progresja radiologiczna w momencie włączenia do badania podczas terapii pozbawienia androgenów (lub po obustronnej orchiektomii),</li><li>• kwalifikacja mutacji HRR w tkance guza.</li></ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP, w tym olaparybem,</li><li>• wcześniejsze leczenie chemioterapią cytotoksyczną uszkadzającą DNA, z wyjątkiem wskazań innych niż rak prostaty oraz zastosowanie ostatniej dawki ponad 5 lat przed randomizacją,</li><li>• inne nowotwory złośliwe (w tym MDS i MGUS) w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem: odpowiednio leczonego raka skóry innego niż czerniak lub innych guzów litych leczonych leczniczo bez objawów choroby przez <math>\geq 5</math> lat,</li><li>• przerzuty do mózgu.*</li></ul>

\*W kryteriach włączenia do badania nie zaznaczono, że wykonanie skanu potwierdzającego brak przerzutów do mózgu było niezbędne. Prawdopodobnie wykluczani byli jedynie pacjenci z objawowymi przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
TOPARP-A	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• potwierdzony histologicznie, przerzutowy, oporny na kastrację rak prostaty z progresją po jednym lub dwóch schematach chemioterapii,</li> <li>• stan sprawności wg ECOG od 0 do 2,</li> <li>• brak wcześniejszej ekspozycji na platynę, cyklofosfamid, mitoksantron lub inhibitory PARP,</li> <li>• dokumentacja progresji raka na podstawie kryteriów <i>Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2)</i>,</li> <li>• odpowiednia funkcja narządów,</li> <li>• 5 lub więcej krążących komórek nowotworowych na 7,5 ml krwi,</li> <li>• pisemna, świadoma zgoda na uczestnictwo w badaniu,</li> <li>• co najmniej jeden, ale nie więcej niż dwa poprzednie schematy chemioterapii oparte na taksanach. Jeśli chemioterapia docetakselem jest stosowana więcej niż jeden raz, będzie to traktowane jako jeden schemat. Pacjenci mogli mieć wcześniejszą ekspozycję na leczenie kabazytakselem,</li> <li>• oczekiwana długość życia ponad 12 tygodni.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zabieg chirurgiczny lub miejscowa interwencja prostaty (z wyłączeniem biopsji gruczołu krokowego) w czasie 28 dni od pierwszego dnia 1 cyklu w badaniu,</li> <li>• mniej niż 28 dni od jakiegokolwiek aktywnej terapii przeciwnowotworowej lub terapii w fazie badań,</li> <li>• wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP, chemioterapią platyną, cyklofosfamidem lub mitoksantronem,</li> <li>• niekontrolowane współistniejące choroby, w tym między innymi czynna infekcja, objawowa zastoinowa niewydolność serca (choroba serca klasy III lub IV wg NYHA), niestabilna dusznica bolesna, arytmia serca, niekontrolowane nadciśnienie lub choroby psychiczne,</li> <li>• wszelkie ostre objawy toksyczności spowodowane wcześniejszą chemioterapią i/lub radioterapią, z wyjątkiem łysienia wywołanego chemioterapią i neuropatii obwodowej stopnia 2,</li> <li>• nowotwory złośliwe w ciągu ostatnich 2 lat z &gt;30% prawdopodobieństwem nawrotu w ciągu 12 miesięcy, z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak, raka <i>in situ</i> lub powierzchownego raka pęcherza,</li> <li>• zespół mielodysplastyczny / ostra białaczka szpikowa,</li> <li>• objawowe przerzuty do mózgu (do badania kwalifikują się natomiast pacjenci z bezobjawowymi, stabilnymi, leczonymi przerzutami do mózgu),</li> <li>• napady padaczkowe w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub obecne leczenie lekami przeciwpadaczkowymi indukującymi enzym cytochromu P450 w leczeniu napadów (stosowanie leków przeciwpadaczkowych w celu opanowania bólu jest dozwolone u pacjentów bez napadów drgawkowych, chyba że lek jest wykluczony ze względu na indukcję CYP3A4 – fenytoina, karbamazepina, fenobarbital),</li> <li>• otrzymywanie którejkolwiek z następujących klas inhibitorów CYP3A4: azole przeciwgrzybicze, antybiotyki makrolidowe, inhibitory proteazy,</li> <li>• zaburzenia żołądkowo-jelitowymi, które mogą zakłócać wchłanianie badanego leku,</li> <li>• rozpoczęcie leczenia bisfosfonianami lub dostosowanie dawki/schematu bisfosfonianów w ciągu 30 dni przed przystąpieniem do badania (pacjenci otrzymujący stabilny schemat leczenia bisfosfonianami kwalifikują się i mogą kontynuować jego przyjmowanie),</li> </ul>



Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność stanu lub sytuacji, która w opinii badacza może narazić pacjenta na znaczne ryzyko, może zmylić wyniki badania lub może znacząco wpłynąć na udział pacjenta w badaniu,</li> <li>• pacjent nie jest w stanie lub nie chce przestrzegać protokołu badania lub w pełni współpracować z badaczem lub osobą wyznaczoną.</li> </ul>
TOPARP-B	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pisemna, świadoma zgoda na uczestnictwo w badaniu,</li> <li>• potwierdzony histologicznie, przerzutowy, oporny na kastrację rak prostaty z progresją po jednym lub dwóch schematach chemioterapii,</li> <li>• co najmniej jeden, ale nie więcej niż dwa poprzednie schematy chemioterapii oparte na taksanach. Jeśli chemioterapia docetakselem jest stosowana więcej niż jeden raz, będzie to traktowane jako jeden schemat. Pacjenci mogli mieć wcześniejszą ekspozycję na leczenie kabazytakselem,</li> <li>• dokumentacja progresji raka na podstawie kryteriów <i>Prostate Cancer Working Group 2</i> (PCWG2),</li> <li>• kastracja chirurgiczna lub medyczna, poziom testosteronu &lt;50 ng/dl (&lt;2,0 nM),</li> <li>• stan sprawności wg ECOG od 0 do 2, stan sprawności Karnofsky'ego <math>\geq 50\%</math>,</li> <li>• oczekiwana długość życia ponad 12 tygodni,</li> <li>• 5 lub więcej krążących komórek nowotworowych na 7,5 ml krwi podczas badania przesiewowego potwierdzona laboratoryjnie,</li> <li>• odpowiednia funkcja narządów,</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zabieg chirurgiczny lub miejscowa interwencja prostaty (z wyłączeniem biopsji gruczołu krokowego) w czasie 28 dni od pierwszego dnia 1 cyklu w badaniu,</li> <li>• mniej niż 28 dni od jakiegokolwiek aktywnej terapii przeciwnowotworowej lub terapii w fazie badań,</li> <li>• wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP, chemioterapią platyną, cyklofosfamidem lub mitoksantronem,</li> <li>• niekontrolowane współistniejące choroby, w tym między innymi czynna infekcja, objawowa zastoinowa niewydolność serca (choroba serca klasy III lub IV wg NYHA), niestabilna dusznica bolesna, arytmia serca, niekontrolowane nadciśnienie lub choroby psychiczne,</li> <li>• wszelkie ostre objawy toksyczności spowodowane wcześniejszą chemioterapią i/lub radioterapią, z wyjątkiem łysienia wywołanego chemioterapią i neuropatii obwodowej stopnia 2,</li> <li>• nowotwory złośliwe w ciągu ostatnich 2 lat z &gt;30% prawdopodobieństwem nawrotu w ciągu 12 miesięcy, z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak, raka <i>in situ</i> lub powierzchownego raka pęcherza,</li> <li>• zespół mielodysplastyczny / ostra białaczka szpikowa,</li> <li>• objawowe przerzuty do mózgu (do badania kwalifikują się natomiast pacjenci z bezobjawowymi, stabilnymi, leczonymi przerzutami do mózgu),</li> <li>• napady padaczkowe w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub obecne leczenie lekami przeciwpadaczkowymi indukującymi enzym cytochromu P450 w leczeniu napadów (stosowanie leków przeciwpadaczkowych w celu opanowania bólu jest dozwolone u pacjentów bez napadów drgawkowych, chyba że lek jest wykluczony ze względu na indukcję CYP3A4 – fenytoina, karbamazepina, fenobarbital),</li> <li>• otrzymywanie którejkolwiek z następujących klas inhibitorów CYP3A4: azole przeciwgrzybicze, antybiotyki makrolidowe, inhibitory proteazy,</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzenia żołądkowo-jelitowymi, które mogą zakłócać wchłanianie badanego leku,</li> <li>• rozpoczęcie leczenia bisfosfonianami lub dostosowanie dawki/schematu bisfosfonianów w ciągu 30 dni przed przystąpieniem do badania (pacjenci otrzymujący stabilny schemat leczenia bisfosfonianami kwalifikują się i mogą kontynuować jego przyjmowanie),</li> <li>• obecność stanu lub sytuacji, która w opinii badacza może narazić pacjenta na znaczne ryzyko, może zmylić wyniki badania lub może znacząco wpłynąć na udział pacjenta w badaniu,</li> <li>• pacjent nie jest w stanie lub nie chce przestrzegać protokołu badania lub w pełni współpracować z badaczem lub osobą wyznaczoną.</li> </ul>
Marshall 2019	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mężczyźni z przerzutowym CRPC i patogennymi mutacjami linii germlinalnej i/lub somatycznej BRCA1/2 lub ATM,</li> <li>• stosowanie olaparybu.</li> </ul>

CRPC – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. *castration resistant prostate cancer*); CT – tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*); HRR – naprawa rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination repair*); MRI – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*); PARP – polimeraza poli ADP-rybozy (ang. *poly(ADP-ribose) polymerase*).

## 23.2 Charakterystyka początkowa uczestników

Poniżej zestawiono charakterystyki początkowe pacjentów włączonych do poszczególnych badań (por.

Tab. 51 Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu PRO-found

Charakterystyka	Kohorta A		Populacja BRCAm	
	Olaparyb 300 mg BID (n = 162)	NHA (n = 83)	Olaparyb 300 mg BID (n = 102)	NHA (n = 58)
<b>Wiek, lata</b>				
Średnia (SD)	68,0 (8,23)	68,1 (7,36)	67,0	67,1
Mediana (zakres)	68,0 (47-86)	67,0 (49-86)	68,0 (47-86)	67,0 (49-86)
< 65, n (%)	54 (33,3)	23 (27,7)	33 (32,4)	21 (36,2)
≥ 65, n (%)	108 (66,7)	60 (72,3)	69 (67,6)	37 (63,8)
<b>Rasa, n (%)</b>				
Biała	109 (67,3)	55 (66,3)	67 (65,7)	41 (70,7)
Czarna	2 (1,2)	1 (1,2)	2 (2,0)	0 (0)
Azjatycka	43 (26,5)	19 (22,9)	27 (26,5)	10 (17,2)
Inna	1 (0,6)	1 (1,2)	0	1 (1,7)
Brak danych	7 (4,3)	7 (8,4)	6 (5,9)	6 (10,3)
<b>Grupa etniczna, n (%)</b>				

Latynoska	12 (7,4)	9 (10,8)	7 (6,9)	4 (6,9)
Inna	145 (89,5)	69 (83,1)	91 (89,2)	49 (84,5)
Brak danych	5 (3,1)	5 (6,0)	4 (3,9)	5 (8,6)
<b>Występowanie mutacji, n (%)</b>				
BRCA1	8 (5,4)	5 (6,6)	8 (7,8)	5 (4,9)
BRCA2	80 (54,1)	47 (61,8)	81 (79,4)	47 (46,1)
ATM	60 (40,5)	24 (31,6)	0	0
BRCA1 i ATM	1 (7,1)	0	1 (1,0)	0
BRCA1 i inne HRRm <sup>1</sup>	1 (7,1)	0	1 (1,0)	0
BRCA2 i ATM	2 (14,3)	0	2 (2,0)	0
BRCA2 i inne HRRm	9 (5,6)	5 (6,0)	9 (8,8)	6 (5,9)
ATM i inne HRRm	1 (7,1)	2 (2,4)	0	0
<b>Miejsca występowania przerzutów w momencie rozpoczęcia badania<sup>2</sup>, n (%)</b>				
Kości	140 (86,4)	73 (88,0)	NR (89,0)	NR (86,0)
Układ oddechowy	30 (18,5)	11 (13,3)	NR (23,0)	NR (16,0)
Wątroba	18 (11,1)	13 (15,7)	NR (12,0)	NR (17,0)
Wyłącznie kości	42 (25,9)	25 (30,1)	NR (89,0)	NR (86,0)
Wyłącznie węzły chłonne	13 (8,0)	5 (6,0)	NR (62,0)	NR (71,0)
<b>stan sprawności ECOG, n (%)</b>				
0	84 (51,9)	34 (41,0)	51 (50,0)	22 (37,9)
1	67 (41,4)	46 (55,4)	43 (42,2)	33 (56,9)
2	11 (6,8)	3 (3,6)	8 (7,8)	3 (5,2)
<b>Wynik w skali Gleasona w momencie rozpoczęcia badania, n (%)</b>				
2	1 (0,6)	0	1 (1,0)	0
3	0	0	0	0
4	2 (1,2)	0	0	0
5	2 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,0)	0
6	6 (3,7)	3 (3,6)	5 (4,9)	3 (5,2)
7	41 (25,3)	22 (26,5)	25 (24,5)	17 (29,3)
8	36 (22,2)	12 (14,5)	20 (19,6)	8 (13,8)
9	59 (36,4)	35 (42,2)	39 (38,2)	24 (41,4)
10	10 (6,4)	7 (8,4)	7 (6,9)	5 (8,6)
Brak danych	5 (3,1)	3 (3,6)	4 (3,9)	1 (1,7)
<b>Wynik Krótkiego Inwentarza Bólu (BPI-SF)</b>				
0-< 2	83 (51,2)	37 (44,6)	53 (52,0)	26 (44,8)
2-3	17 (10,5)	9 (10,8)	10 (9,8)	4 (6,9)
> 3	56 (34,6)	34 (41,0)	35 (34,3)	26 (44,8)

Brak danych	6 (3,7)	3 (3,6)	4 (3,9)	2 (3,4)
Poziom PSA w momencie rozpoczęcia badania, µg/L	n = 160	n = 81		
Mediana (zasięg)	62,2 (0,20-7240,7)	112,9 (1,85-7115,0)	57,5 (0,22-7240,74)	104,0 (1,85-7115,00)
Choroba mierzalna w momencie rozpoczęcia badania <sup>3</sup> , n (%)				
Tak	95 (58,6)	46 (55,4)	NR (58,0)	NR (55,0)
Nie	67 (41,4)	37 (44,6)	NR (42,0)	NR (45,0)
Wcześniejsze leczenie taksanami, n (%)				
Tak	106 (65,4)	52 (62,7)	72 (70,6)	35 (60,3)
Nie	56 (34,6)	31 (37,3)	30 (29,4)	23 (39,7)
docetaksel	60 (37,0)	24 (28,9)	41 (40,2)	18 (31,0)
kabazytaksel	5 (3,1)	1 (1,2)	2 (2,0)	1 (1,7)
docetaksel i kabazytaksel	26 (16,0)	18 (21,7)	18 (17,6)	10 (17,2)
Wcześniejsze leczenie NHA, n (%)	<b>160 (98,8)<sup>4</sup></b>	<b>83 (100)</b>		
Enzalutamid	67 (41,4)	40 (48,2)	42 (41,2)	29 (50,0)
Abirateron	61 (37,7)	29 (34,9)	38 (37,3)	21 (36,2)
Enzalutamid i abirateron	32 (19,8)	14 (16,9)	20 (19,6)	8 (13,8)

1 „Inne HRRm” odnosi się do mutacji w genach zaangażowanych w szlak naprawy rekombinacji homologicznej innych niż BRCA1, BRCA2 i ATM.

2 Zgodnie z oceną badacza. Pacjenci z wieloma miejscami przerzutów w tej samej kategorii zaawansowania choroby są liczeni tylko raz w tej kategorii.

3 Dane pozyskiwane z elektronicznych formularzy zgłoszenia zdarzenia (eCRF).

4 Wszyscy pacjenci spełnili kryteria wykluczenia z wcześniejszego leczenia NHA; jednak w przypadku dwóch pacjentów dane dotyczące wcześniejszego leczenia NHA nie były obecne w eCRF przy zamknięciu bazy danych.

BID – dwa razy dziennie; BPI-SF – Krótki Inwentarz Bólu - Formularz Skrócony, ECOG PS – status sprawnościowy Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF – elektroniczny formularz zgłoszenia zdarzenia; HRR, naprawa rekombinacji homologicznej; HRRm – mutacja HRR; NHA – nowy środek hormonalny; PSA – antygen specyficzny dla prostaty; SD – odchylenie standardowe.

Źródło: Raport z badania klinicznego PROfound Wersja 1, 23 października 2019 r., 27 de Bono 2020

**Tab. 52. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniach jednoramiennych.**

Charakterystyka	TOPARP-A (N=50)	TOPARP-B	
		Olaparyb 300 mg dwa razy dziennie (N=49)	Olaparyb 400 mg dwa razy dziennie (N=49)
mediana wieku (zakres), lata	67,5 (40,8-79,3)	67,3 (61,2-72,1)	67,6 (63,2-72,7)
mediana czasu od wstępnego rozpoznania gruczolakoraka prostaty (IQR),	5,0 (3,4-7,9)	3,5 (2,4-6,4)	5,2 (3,6-7,3)

Charakterystyka		TOPARP-A (N=50)	TOPARP-B	
			Olaparyb 300 mg dwa razy dziennie (N=49)	Olaparyb 400 mg dwa razy dziennie (N=49)
lata				
choroba przerzutowa w momencie diagnozy, n (%)		23 (46%)	24 (49%)	25 (51%)
wynik w skali Gleasona, n (%)	≤7	b.d.	4 (8%)	15 (31%)
	≥8	b.d.	42 (86%)	29 (59%)
	brak danych	b.d.	3 (6%)	5 (10%)
mediana czasu od potwierdzenia CRPC (IQR), lata		2,2 (1,7-3,9)	2,4 (1,2-3,7)	3,0 (1,8-4,0)
mediana PSA (IQR), ng/ml		349,5 (153-806)	151,5 (49,0-446,0)	158,0 (45,5-472,0)
mediana liczby CTC – liczby komórek/7,5 ml krwi (IQR)		37 (14-110)	b.d.	b.d.
liczba CTC/7,5 ml krwi na początku badania, n (%)	<5	b.d.	17 (35%)	17 (35%)
	≥5	b.d.	31 (63%)	32 (65%)
	brak danych	b.d.	1 (2%)	0 (0%)
stan sprawności ECOG, n (%)	0	9 (18%)	b.d.	b.d.
	1	35 (70%)	b.d.	b.d.
	2	6 (12%)	b.d.	b.d.
mutacje w obrębie BRACA, n (%)	BRACA1	b.d.	b.d.	b.d.
	BRACA2	b.d.	b.d.	b.d.
	BRACA1 i BRACA2	b.d.	b.d.	b.d.
liczba wcześniejszych schematów leczenia CRPC, n (%)	2	3 (6%)	b.d.	b.d.
	3	7 (14%)	b.d.	b.d.
	≥4	40 (80%)	b.d.	b.d.
liczba wcześniejszych schematów leczenia choroby zaawansowanej, średnia (SD)		b.d.	b.d.	b.d.
wcześniejsze leczenie, n (%)	radykalna prostatektomia lub radioterapia	25 (50%)	29 (59%)	27 (55%)
	kastracja (chemiczna lub chirurgiczna)	50 (100%)	b.d.	b.d.
	octan abirateronu	48 (96%)	24 (49%)	22 (45%)
	enzalutamid	14 (28%)	27 (55%)	29 (59%)
	octan abirateronu lub enzalutamid lub oba	b.d.	43 (88%)	45 (92%)
	docetaksel	50 (100%)	49 (100%)	49 (100%)
	kabazytaksel	29 (58%)	15 (31%)	22 (45%)
	rad-223	1 (2%)	6 (12%)	8 (16%)
bisfosfoniany		b.d.	2 (4%)	2 (4%)

Charakterystyka		TOPARP-A (N=50)	TOPARP-B	
			Olaparyb 300 mg dwa razy dziennie (N=49)	Olaparyb 400 mg dwa razy dziennie (N=49)
dowody progresji choroby na początku badania, n (%)	tylko PSA	b.d.	15 (31%)	12 (24%)
	progresja radiograficzna (z progresją PSA lub bez)	b.d.	34 (69%)	37 (76%)
miejsce przerzutów na początku badania, n (%)	płuca	b.d.	4 (8%)	4 (8%)
	węzły chłonne	b.d.	34 (69%)	32 (65%)
	wątroba	b.d.	11 (22%)	12 (24%)
	kości	b.d.	41 (84%)	41 (84%)
choroba mierzalna na początku badania, n (%)		b.d.	b.d.	b.d.
choroba tkanek miękkich, n (%)	tylko zmiany kostne	b.d.	5 (10%)	5 (10%)
	choroba niemierzalna	b.d.	5 (10%)	8 (16%)
	choroba mierzalna	b.d.	39 (80%)	36 (73%)
podgrupa aberracji genów odpowiedzi na uszkodzenie DNA, n (%)	BRCA1/2	b.d.	15 (31%)	17 (35%)
	ATM	b.d.	10 (20%)	11 (22%)
	CDK12	b.d.	15 (31%)	6 (12%)
	PALB2	b.d.	3 (6%)	4 (8%)
	inne	b.d.	10 (20%)	11 (22%)

Tab. 53. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Marshall 2019.

Charakterystyka		Marshall 2019		
		populacja ogólna (N=23)	mutacja ATM (N=6)	mutacja BRCA1/2 (N=17)
wynik w skali Gleasona w momencie rozpoznania, n (%)	7	9 (39%)	2 (33%)	7 (41%)
	8	4 (17%)	2 (33%)	2 (12%)
	9	9 (39%)	2 (33%)	7 (41%)
	b.d.	1 (4%)	0 (0%)	1 (6%)
mediana wieku (IQR), lata		66 (61-71)	71 (70-76)	65 (61-70)
mediana wyjściowego PSA (IQR), ng/ml		37 (6,2-281)	278 (95,2-365)	22 (5,4-53,9)
wcześniejsza chemioterapia, n (%)	tak	15 (65%)	4 (67%)	11 (65%)
	nie	8 (35%)	2 (33%)	6 (35%)
wcześniejsze leczenie enzalutamidem/abirateronem, n (%)	tak	21 (91%)	5 (83%)	16 (94%)
	nie	2 (9%)	1 (17%)	1 (6%)
typ mutacji, n (%)	linii germlinalnej	13 (57%)	1 (17%)	12 (71%)
	somatyczny	10 (43%)	5 (83%)	5 (29%)
obecność przerzutów do kości, n (%)	tak	20 (87%)	6 (100%)	14 (82%)
	nie	3 (13%)	0 (0%)	3 (18%)

Charakterystyka		Marshall 2019		
		populacja ogólna (N=23)	mutacja ATM (N=6)	mutacja BRCA1/2 (N=17)
obecność przerzutów trzewnych, n (%)	tak	6 (26%)	0 (0%)	6 (35%)
	nie	17 (74%)	6 (100%)	11 (65%)
obecność przerzutów do węzłów, n (%)	tak	13 (52%)	3 (50%)	10 (59%)
	nie	10 (48%)	3 (50%)	7 (41%)
średnia wcześniejszych linii leczenia w zakresie mCRPC, n (zakres)		2,9 (0-5)	2,8 (0-4)	2,9 (1-5)
średnia linii leczenia po oraparybie, n (zakres)		0,70 (0-4)	0,83 (0-2)	0,65 (0-4)

b.d. – brak danych; IQR – rozstęp międzykwartyłowy; mCRPC – oporny na kastrację rak prostaty z przerzutami (ang. metastatic castration resistant prostate cancer); n – liczba zdarze; N – liczba badanych;

### 23.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji.

W Tab. 54 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.

**Tab. 54. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.**

Badanie	Dawkowanie	Czas obserwacji
PROfound (de Bono 2020)	Grupa interwencji: olaparyb (w dawce 300 mg dwa razy na dobę). Grupa kontrolna: enzalutamid (w dawce 160 mg raz na dobę) lub abirateron (w dawce 1 000 mg raz na dobę plus prednizon w dacie 5 mg dwa razy na dobę) – zgodnie z wyborem lekarza.	Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby stwierdzonej obiektywnie w oparciu o obrazowanie (ocenianej przez zaślepiiony, niezależny przegląd centralny) lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnych efektów toksycznych. Pacjenci, którzy zostali przydzieleni do grupy kontrolnej, kwalifikowali się do przejścia na leczenie olaparybem po niezależnej ocenie potwierdzonej progresją choroby w oparciu o obrazowanie.
TOPARP-A	Wszyscy pacjenci byli leczeni olaparybem w postaci tabletek w dawce 400 mg dwa razy dziennie. Możliwa była modyfikacja dawki w celu opanowania działań toksycznych.	Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji radiologicznej, jednoznacznej progresji klinicznej, niedopuszczalnych skutków ubocznych, cofnięcia zgody lub śmierci.
TOPARP-B	Wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie olaparyb (300 mg lub 400 mg w postaci tabletek) dwa razy dziennie w sposób ciągły w cyklach 4-tygodniowych. Pacjentom leczonym 300 mg dwa razy na dobę oferowano możliwość zwiększenia dawki do 400 mg dwa razy na dobę po potwierdzeniu progresji radiologicznej, pod warunkiem, że eskalacja została uznana za klinicznie	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji radiologicznej (na podstawie RECIST 1.1 dla chorób tkanek miękkich lub pojawienia się $\geq 2$ zmian na scyntygrafii kości), niedopuszczalnej toksyczności stwierdzonej przez badacza lub decyzji pacjenta o zaprzestaniu leczenia.

Badanie	Dawkowanie	Czas obserwacji
	wskazaną przez lekarza prowadzącego, a pacjent nie wymagał wcześniej zmniejszenia dawki w celu leczenia toksyczności.	
Marshall 2019	Olaparyb w dawce 300 mg przyjmowany doustnie dwa razy dziennie.	Pacjenci byli obserwowani od momentu rozpoczęcia leczenia olaparybem do czasu ostatniej klinicznej lub radiologicznej oceny PFS i cenzurowani w czasie ostatniego kontaktu z systemem opieki zdrowotnej w zakresie OS.

OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby.

## 23.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

W Tab. 55 zestawiono chorych, którzy nie ukończyli badania PROfound, natomiast w Tab. 56 zestawiono pacjentów, którzy nie ukończyli badań jednoramiennych. W zestawieniu nie zawarto danych z badania Marshall 2019, ponieważ powyższe dane nie mają w nim zastosowania (badanie obserwacyjne RWE (ang. *real world evidence*)).

**Tab. 55. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania PROfound.**

	Kohorta A		Kohorta B	
	olaparyb	NHA	olaparyb	NHA
Liczba randomizowanych pacjentów	162	83	94	48
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	148 (91%)	82 (99%)	93 (99%)	46 (96%)
Przyczyna nieukończenia, n (%)				
obiektywna progresja choroby oparta na obrazowaniu	71 (44%)	54 (65%)	37 (39%)	26 (54%)
jednoznaczna klinicznie progresja choroby	25 (15%)	7 (8%)	27 (29%)	12 (25%)
zdarzenie niepożądane	23 (14%)	6 (7%)	13 (14%)	0 (0%)
dezycja uczestnika badania	13 (8%)	9 (11%)	9 (10%)	6 (13%)
kryteria badania	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)
inne	15 (9%)	6 (7%)	6 (6%)	2 (4%)

n – liczba zdarzeń; NHA – lek hormonalny nowej generacji (octan abirateronu lub enzalutamid) (ang. *new hormonal agent*).

**Tab. 56. Pacjenci, którzy nie ukończyli badań jednoramiennych.**

	TOPARP-A	TOPARP-B
Liczba randomizowanych pacjentów	50	98
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	46 (92,0%)	96 (98,0%)
Przyczyna nieukończenia, n (%)		
zgon	n.d.	3 (3,1%)



	TOPARP-A	TOPARP-B
osiągnięcie punktu odcięcia danych	n.d.	n.d.
radiologiczna progresja choroby	35 (70,0%)	58 (60,4%)
kliniczna progresja choroby/PSA	7 (14,0%)	15 (15,6%)
zdarzenie niepożądane	3 (6,0%)	18 (18,8%)
dezycja uczestnika badania	1 (2,0%)	n.d.
inne	n.d.	2 (2,1%)

## 23.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy wykaz punktów końcowych raportowanych we włączonych badaniach przedstawiono w Tab. 57.

**Tab. 57. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).**

Badanie	Punkty końcowe
PROfound (de Bono 2020)	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b>  przeżycie wolne od progresji w oparciu o obrazowanie (zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji choroby w tkankach miękkich, progresji zmian kostnych lub zgonu) w ocenie BICR.</p> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b>  odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. <i>objective response rate</i>) (definiowany jako odsetek pacjentów, u których uzyskano pełną lub częściową odpowiedź w oparciu o obrazowanie),  czas do progresji bólu,  przeżycie całkowite (OS, ang <i>overall survival</i>),  zmniejszenie stężenia o co najmniej 50% swoistego antygenu sterczowego,  współczynnik konwersji krążących komórek guza (zdefiniowany jako odsetek pacjentów ze spadkiem liczby krążących komórek nowotworowych z <math>\geq 5</math> komórek na 7,5 ml pełnej krwi na początku badania do <math>&lt; 5</math> komórek na 7,5 ml po wizycie początkowej).</p> <p><b>Inne punkty końcowe:</b>  bezpieczeństwo.</p>
TOPARP-A	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b>  wskaźnik odpowiedzi (zdefiniowana jako dowolna z następujących: odpowiedź zgodnie z RECIST, wersja 1.1; obniżenie poziomu antygenu specyficznego dla prostaty (PSA) o 50% lub więcej; konwersja liczby krążących komórek guza, na którą wskazuje zmniejszenie liczby krążących komórek nowotworowych z 5 lub więcej na 7,5 ml krwi na początku leczenia do mniej niż 5 na 7,5 ml podczas leczenia, z oceną potwierdzającą po co najmniej 4 tygodniach).</p> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b>  przeżycie wolne od progresji radiologicznej (definiowane jako czas do wystąpienia pierwszych dwóch nowych zmian chorobowych w scyntygrafii kości plus dwie dodatkowe zmiany w skanie potwierdzającym, zgodnie z kryteriami PCWG2; progresja według RECIST, wersja 1.1; lub śmierć),  PFS,  OS,  czas do progresji PSA (wzrost poziomu PSA o 25%),</p>

Badanie	Punkty końcowe
	odsetek pacjentów z konwersją liczby krążących komórek nowotworowych, bezpieczeństwo.
TOPARP-B	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b> potwierdzona odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako dowolny z następujących wyników: obiektywna odpowiedź radiologiczna (oceniona według RECIST 1.1 [zmodyfikowana z zaleceniami PCWG2], zmniejszenie PSA o 50% lub więcej (PSA50) w stosunku do wartości wyjściowej bądź konwersja liczby krążących komórek nowotworowych (z <math>\geq 5</math> komórek na 7,5 ml krwi na początku badania do <math>&lt; 5</math> komórek na 7,5 ml krwi<sup>17</sup>) potwierdzona oceną po co najmniej 4 tygodniach.</p> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b> przeżycie wolne od progresji radiologicznej (definiowane jako czas do wystąpienia pierwszych dwóch nowych zmian chorobowych w scyntygrafii kości plus dwie dodatkowe zmiany w skanie potwierdzającym, zgodnie z kryteriami PCWG2; progresja według RECIST, wersja 1.1; lub śmierć), rPFS, OS, czas trwania odpowiedzi PSA, definiowany jako czas od pierwszego udokumentowanego spadku PSA o 50% lub więcej do progresji PSA czas do progresji PSA (wzrost poziomu PSA o 25%), odsetek pacjentów z konwersją liczby krążących komórek nowotworowych, bezpieczeństwo.</p>
Marshall 2019	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b> odsetek mężczyzn, którzy osiągnęli <math>\geq 50\%</math> spadek poziomu antygenu specyficznego dla prostaty w stosunku do wartości wyjściowej (odpowiedź PSA<sub>50</sub>).</p> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b> wskaźnik odpowiedzi, PFS (progresję kliniczną lub radiologiczną definiowano jako progresję radiologiczną lub jednoznacznie kliniczną progresję choroby (lub zgon), w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej; progresja w badaniu radiologicznym została ustalona przez miejscowych radiologów, zasadniczo zgodnie z <i>Prostate Cancer clinical trials Working Group 3</i> (PCWG3); progresję kliniczną definiowano jako nasilający się ból kości, potrzebę dodatkowej terapii ogólnoustrojowej lub radioterapii bądź powikłania kostne, w tym złamania lub ucisku rdzenia kręgowego), OS.</p>

ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*).

## 23.6 Randomizacja i zaślepienie badań

W Tab. 58 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia pięciu badań RCT i jednego CCT włączonych do niniejszego przeglądu.

Tab. 58. Randomizacja i zaślepienie włączonych badań.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
PROfound (de Bono 2020)	Centralny interaktywny system odpowiedzi głosowej lub Webresponse został wykorzystany do losowego przypisania pacjentów w stosunku 2:1 do otrzymania standardowej dawki tabletek olaparybu lub do grupy kontrolnej. Randomizację stratyfikowano we-	Brak zaślepienia. Sponsorzy badania byli zaślepieni co do rzeczywistego ramienia leczenia do momentu otrzymania kodów randomizacji w dniu 29 lipca 2019 r. Ryzyko błędu związa-

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
	dług wcześniejszego stosowania taksanów (tak lub nie) i mierzalnej choroby (tak lub nie).	ne z brakiem zaślepienia badaczy zostało zminimalizowane poprzez ocenę skuteczności dla przeżycia wolnego od progresji przez zaślepiony niezależny komitet oceniający
TOPARP-A	Brak randomizacji.	Brak zaślepienia – wszyscy pacjenci otrzymywali olaparyb.
TOPARP-B	Kwalifikujący się pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do otrzymywania olaparybu w dawce 300 mg (zatwierdzona dawka w postaci tabletek w raku jajnika i piersi) lub 400 mg dwa razy na dobę. Randomizacja została przeprowadzona centralnie przez ICR-CTSU przez telefon. Sekwencja alokacji została wygenerowana centralnie przez wygenerowany komputerowo algorytm minimalizacji uzyskany przez ICR-CTSU, z liczbą krążących komórek nowotworowych podczas badania przesiewowego ( $\geq 5$ komórek na 7,5 ml krwi w porównaniu z $< 5$ komórek na 7,5 ml krwi) jako współczynnikiem równoważącym. Personel ICR-CTSU zaangażowany w randomizację nie był zaangażowany w kliniczne prowadzenie badania ani zbieranie danych.	Brak zaślepienia – wszyscy pacjenci otrzymywali olaparyb.
Marshall 2019	Brak randomizacji.	Brak zaślepienia – wszyscy pacjenci otrzymywali olaparyb.

## 23.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 59 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy sześciu badań RCT i jednego badania CCT włączonych do niniejszego przeglądu.

Tab. 59. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
PROfound (de Bono 2020)	Celem tego badania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa olaparybu w porównaniu z enzalutamidem lub octanem abirateronu u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie lekiem hormonalnym	Dane dotyczące skuteczności analizowano w populacji ITT, a dane dotyczące bezpieczeństwa podano dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Przy wielkości próby około 240 pacjentów w kohorcie A wystąpienie 143 zdarzeń progresji choroby lub zgonu (w przybliżeniu 60% dojrzałości) zapewniłoby moc badania na poziomie 95%, przy dwustronnym poziomie istotności wynoszącym 5%, aby wykazać istotną różnicę w przeżyciu wolnym od progresji w oparciu o obrazowanie między grupą olaparybu a grupą kontrolną przy założeniu współczynnika ryzyka progresji lub zgonu wynoszącego 0,53. Dla punktów końcowych polegających na czasie do wystąpienia zdarzenia, (przeżycia wolnego od progresji na podstawie obrazowania, czasu do progresji bólu i przeżycia całkowitego) wartości P obliczono za pomocą stratyfikowanych testów log-rank. Współczynniki

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
	<p>nym nowej generacji i mają mutacje genów HRR.</p>	<p>ryzyka i 95% przedziały ufności obliczono przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa z czynnikami stratyfikacji jako zmiennymi towarzyszącymi. Do obliczenia median dla każdej grupy badanej zastosowano metodę Kaplana-Meiera. Do analizy obiektywnych odpowiedzi wykorzystano modele regresji logistycznej, które zostały dostosowane do czynników stratyfikacyjnych.</p> <p>Do kontroli wskaźnika błędów typu I dla całego badania zastosowano metodę porównań wielokrotnych. Jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy w kohorcie A wykazywał istotność statystyczną, badanie kluczowych drugorzędowych punktów końcowych miało być przeprowadzone w sposób hierarchiczny: odsetek obiektywnych odpowiedzi (w kohorcie A), przeżycie bez progresji na podstawie obrazowania (w całej populacji), czas do progresji bólu (w kohorcie A) i przeżycie całkowite (w kohorcie A), zgodnie z sekwencyjnym obliczeniem dwustronnego poziomu alfa 0,05. Jeśli chodzi o przeżycie całkowite, dwustronny poziom alfa wynoszący 5% podzielono w analizie okresowej (0,01) i końcowej (0,047) przy użyciu funkcji O'Brien-Fleming.</p> <p>Wskaźniki pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź PSA lub konwersję CTC, podsumowano za pomocą statystyk opisowych. Wszystkie podane wartości P są dwustronne i pokrywają się z podanymi dwustronnymi przedziałami ufności (CI). W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, w przypadku których analiza nie została skorygowana pod kątem krotności, podano szacunki punktowe efektów leczenia z 95% przedziałami ufności (szerokości przedziałów nie zostały dostosowane do krotności, a wyciągnięte wnioski mogą nie być odtwarzalne).</p>
TOPARP-A	<p>Olaparyb będzie miał działanie przeciwnowotworowe w sporadycznych przypadkach raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z przerzutami i defektami naprawy DNA.</p>	<p>Kohortę 45 pacjentów zaplanowano do badania TOPARP-A, które miało dwuetapowy projekt fazy 2 (30 pacjentów w etapie I i 15 w etapie II), z odsetkiem odpowiedzi 5% lub mniej dla hipotezy zerowej i wskaźnik odpowiedzi powyżej 20% dla hipotezy alternatywnej (na poziomie alfa 0,02 i poziomie beta 0,10). Analizy bezpieczeństwa miały charakter opisowy i obejmowały wszystkich pacjentów otrzymujących co najmniej jedną dawkę olaparybu. Analizy punktów końcowych odpowiedzi obejmowały wszystkich pacjentów, których można było ocenić pod kątem odpowiedzi, z analizami korelacyjnych odpowiedzi biomarkerów wykonanymi dla wszystkich takich pacjentów. Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą oprogramowania Stata w wersji 13 (StataCorp), na migawce danych wykonanych 24 kwietnia 2015 r., Zgodnie z planem, kiedy wszyscy pacjenci przerwali leczenie lub byli leczeni dłużej niż 6 miesięcy.</p> <p>Dla wskaźnika odpowiedzi obliczono dwustronny dokładny dwumianowy 95% przedział ufności. Procentowe zmiany poziomów PSA i liczby krążących komórek nowotworowych przedstawiono na wykresach kaskadowych i wykresach danych wzdłużnych w czasie. Punkty końcowe dotyczące czasu do wystąpienia zdarzenia (przeżycie bez progresji radiologicznej, PFS i OS), mierzone od momentu włączenia do badania, oceniano za pomocą metod Kaplana-Meiera.</p>

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		<p>Związek biomarkerów z odpowiedzią na leczenie badano za pomocą, odpowiednio, testu chi-kwadrat lub testu dokładnego Fishera. Do obliczenia nieskorygowanych i skorygowanych ilorazów szans dla odpowiedzi zastosowano modele regresji logistycznej niezmiennych i wielu zmiennych. Do powiązania punktów końcowych dotyczących czasu do zdarzenia ze statusem biomarkerów zastosowano test log-rank, a współczynniki ryzyka obliczono z wykorzystaniem modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa (ze współczynnikiem ryzyka mniejszym niż 1,00 wskazującym na zmniejszone ryzyko zdarzenia w podgrupie z dodatnim wynikiem oznaczenia biomarkerów). Założenie o proporcjonalności zagrożeń zostało przetestowane przy użyciu reszt Schoenfelda.</p>
TOPARP-B	<p>Olaparyb będzie miał działanie przeciwnowotworowe u pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty z przerzutami i aberracjami genu DDR.</p>	<p>Każda z kohort była oceniana niezależnie pod kątem pierwszorzędowego punktu końcowego. Wielkość próbki potrzebna do wykazania minimalnej pożądanej aktywności przeciwnowotworowej została określona na podstawie jednostopniowego projektu A'Hern, z odpowiedzią 30% lub mniej dla hipotezy zerowej i odpowiedzi powyżej 50% dla hipotezy alternatywnej (jednostronny poziom <math>\alpha</math> 0,05 i poziom <math>\beta</math> 0,15). Zgodnie z projektem, jeśli co najmniej 19 (43%) z 44 możliwych do oceny pacjentów w kohorcie uzyskało odpowiedź, to leczenie w tej kohorcie uznawano za pomyślne. Jeśli leczenie w kohorcie z dawką 400 mg dwa razy na dobę zostanie uznane za skuteczne, biomarker DDR zidentyfikowany w badaniu TOPARP-A, zostanie uznany za predykcyjny dla odpowiedzi. W przypadku skuteczności leczenia w obu kohortach, strategia wyboru zwycięzcy obejmowałaby uwzględnienie drugorzędowych punktów końcowych.</p> <p>W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego populację podlegającą ocenie zdefiniowano jako wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy spełnili wszystkie kryteria kwalifikacyjne i rozpoczęli leczenie próbne, chyba że przerwali leczenie przed upływem 12 tygodni z przyczyn niezwiązanych z badanym lekiem lub chorobą. Analizy wrażliwości pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono w populacji ITT (wszyscy losowo przydzieleni pacjenci) i populacji według protokołu (wszyscy oceniani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jeden cykl olaparybu i nie mieli żadnych naruszeń kwalifikowalności). Przeprowadzono analizę wrażliwości post hoc u pacjentów z liczbą krążących komórek guza wynoszącą pięć lub więcej komórek na 7,5 ml krwi na początku badania w celu porównania z wynikami TOPARP-A. Wszystkie inne analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT. Toksyczność analizowano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę olaparybu, i opisano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia dla każdej kohorty. Poważne zdarzenia niepożądane i zgony obserwowane w ciągu 30 dni od podania ostatniej dawki badanego leku podsumowano według kohorty dawkowania, ekspozycji na badany lek i powodów przerwania leczenia, modyfikacji dawki lub przerwania leczenia oraz opóźnienia leczenia. Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego</p>

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		została uruchomiona, gdy wszyscy pacjenci ukończyli co najmniej 6 miesięcy leczenia (w przypadku braku wcześniejszego przerwania leczenia). Ocenianych pacjentów, którzy przegrali leczenie przed upływem 12 tygodni z powodu progresji lub toksyczności i nie uzyskali dalszych ocen dotyczących pierwszorzędnego punktu końcowego, uznano za niereagujących. Odpowiedź przedstawiono wraz z dokładnymi dwustronnymi 95% przedziałami ufności. Procentowe zmiany stężenia PSA i sumy docelowych uszkodzeń (RECIST 1.1) w stosunku do wartości wyjściowej przedstawiono na wykresach kaskadowych. Punkty końcowe czasu do wystąpienia zdarzenia podsumowano za pomocą krzywych Kaplana-Meiera, a medianę czasu oszacowano z 95% CI. W przypadku przeżycia wolnego od progresji pacjenci żyjący i bez progresji byli cenzurowani podczas ostatniej zaplanowanej oceny choroby w trakcie badania. Pod względem czasu do progresji radiologicznej pacjenci, u których nie wystąpiła progresja radiologiczna, byli cenzurowani podczas ostatniej zaplanowanej oceny choroby w trakcie badania lub w dniu zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Pacjentów, którzy przeżyli pod koniec obserwacji, poddawano cenzurze w celu analizy przeżycia całkowitego.
Marshall 2019	Określenie, czy odpowiedzi na inhibitory PARP różnią się między mężczyznami z mutacjami BRCA1/2 a mężczyznami z mutacjami ATM.	Proporcje porównano za pomocą testu $\chi^2$ lub dokładnego testu Fishera, a średnie porównano za pomocą testu Kruskala-Wallis. Wskaźniki odpowiedzi porównano między mężczyznami z mutacjami BRCA1/2 i mężczyznami z mutacjami ATM, stosując dokładny test Fishera. PFS i przeżycie całkowite (OS) oszacowano za pomocą analizy Kaplana-Meiera, a porównania między grupami mutacji przeprowadzono za pomocą testu log-rank. Do analiz statystycznych użyto Stata w wersji 15 (Stata-Corp, College Station, TX, USA).

HRR – naprawa rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination repair*); ITT – populacja pacjentów, u których przeprowadzono randomizację (ang. *intention-to-treat*); PFS – przeżycie wolne od progresji choroby.

## 23.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 60 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniach włączonych do analizy.

**Tab. 60. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach.**

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
PROfound (de Bono 2020)	wszystkie	Dwóch pacjentów ze zmianami w ATM (oba w grupie olaparybu), jeden pacjent ze zmianą BRCA2 (grupa olaparybu) i jeden pacjent ze współwystępującymi zmianami BRCA2+CDK12 (grupa kontrolne) zostali nieprawidłowo przydzieleni do kohorty B; analizy przeprowadzono z wykorzystaniem przypisanych danych od pacjentów. Jeden pacjent losowo przydzielony do grupy kontrolnej w kohorcie B nie otrzymał leczenia.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
		W przypadku pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do leczenia wybranego przez lekarza, którzy następnie przeszli na leczenie olaparybem po progresji, dane dotyczące bezpieczeństwa podsumowano zgodnie z leczeniem, które otrzymali w momencie wystąpienia AE lub wyniku laboratoryjnego. Ocenę guza za pomocą scyntygrafii kości i CT/MRI przerwano, ale kontynuowano obserwację drugiej progresji i przeżycia.
TOPARP-A	wszystkie	brak danych utraconych
TOPARP-B	wszystkie	brak danych utraconych
Marshall 2019	wszystkie	brak danych utraconych

CT – tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*); MRI – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*).

## Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej. ....	13
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – opracowania wtórne (diagram PRISMA). ....	17
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego – badania pierwotne (diagram PRISMA). ....	30



## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....	10
Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu. ....	18
Tab. 3. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2. ....	20
Tab. 4. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – data ostatniego przeszukiwania: 12.07.2021 r. ....	31
Tab. 5. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – data ostatniego przeszukiwania: 12.07.2021 r. ....	31
Tab. 6. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy. ....	33
Tab. 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu PROfound. ....	35
Tab. 8. Ocena jakości badań jednoramiennych dla interwencji wg NICE. ....	36
Tab. 9. Przeżycie wolne od progresji w oparciu o obrazowanie ....	45
Tab. 10. Analiza wrażliwości: rPFS w ocenie badacza. ....	46
Tab. 11. Odsetek obiektywnych odpowiedzi w kohorcie A i populacji BRCAm ....	48
Tab. 12. Czas do progresji bólu. ....	50
Tab. 13. Analiza wrażliwości dla TTPP. ....	51
Tab. 14. OS w kohorcie A (mutacje BRCA1, BRCA2 lub ATM) i populacji BRCAm (mutacje BRCA1 i/lub BRCA2). ....	53
Tab. 15. Odpowiedź PSA <sub>50</sub> ....	55
Tab. 16. Odsetek pacjentów ze spadkiem liczby krążących komórek nowotworowych. ....	55
Tab. 17. PFS2 w kohorcie A i populacji BRCAm ....	58
Tab. 18. Czas do wystąpienia pierwszego SSRE. ....	58
Tab. 19. Odpowiedź PSA <sub>50</sub> w badaniu Marshall 2019. ....	62
Tab. 20. Przeżycie wolne od progresji w badaniu Marshall 2019. ....	62
Tab. 21. Przeżycie całkowite w badaniu Marshall 2019. ....	63
Tab. 22. Dowolne zdarzenie niepożądane. ....	64
Tab. 23. Niedokrwistość. ....	65
Tab. 24. Nudności. ....	65
Tab. 25. Zmęczenie lub astenia. ....	66
Tab. 26. Zmniejszony apetyt. ....	66
Tab. 27. Dowolne poważne zdarzenie niepożądane. ....	67
Tab. 28. Przerwa w leczeniu z powodu zdarzenia niepożądanego. ....	67
Tab. 29. Zgon z powodu zdarzenia niepożądanego. ....	68
Tab. 30. Dowolne działanie niepożądane. ....	68
Tab. 31. Pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu PROfound. ....	70

Tab. 32. Zdarzenia niepożądane stopnia $\geq 3$ raportowane w badaniu PROfound.....	72
Tab. 33. Poważne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu PROfound.....	74
Tab. 34. Działania niepożądane raportowane w badaniu PROfound.....	77
Tab. 35. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu Marshall 2019.....	79
Tab. 36. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu TOPARP-A. ....	79
Tab. 37. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa w badaniu TOPARP-B.....	81
Tab. 38. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania: 01.07.2021 r.....	92
Tab. 39. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania: 01.07.2021 r.....	92
Tab. 40. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych – data ostatniego przeszukiwania: 01.07.2021 r.....	92
Tab. 41. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania. ....	94
Tab. 42. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania.....	94
Tab. 43. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych.....	98
Tab. 44. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych.....	99
Tab. 45. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.....	101
Tab. 46. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR. ....	110
Tab. 47 Krótki inwentarz bólu .....	116
Tab. 48 Algorytm oceny ilościowej leków przeciwbólowych.....	117
Tab. 49. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	118
Tab. 50 Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu PROfound .....	121
Tab. 51. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniach jednoramiennych.....	123
Tab. 52. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Marshall 2019. .	125
Tab. 53. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach. ....	126
Tab. 54. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania PROfound.....	127
Tab. 55. Pacjenci, którzy nie ukończyli badań jednoramiennych.....	127
Tab. 56. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).....	128
Tab. 57. Randomizacja i zaślepienie włączonych badań. ....	129
Tab. 58. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań. ....	130
Tab. 59. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach.....	133

# Bibliografia

- Agarwal 2020** Agarwal N, Evans R, Abrams K, Dequen-O'Byrne P, McCrea C, Muston D, Gresty C, Ghatge S, Fan L, Hettle R, et al. Exploring the impact of treatment switching on the interim overall survival (OS) results of the PROfound study. *Annals of oncology*. 2020;31:S514
- A'Hern 2011** A'Hern R, De Bono J, Sandhu S, Kalaitzaki E, Usdin M, Hall EE. Phase II investigation of a PARP inhibitor (olaparib) in castration resistant prostate cancer (CRPC) which incorporates the possibility that treatment effect may be restricted to biomarker defined subgroups. *Trials*. 2011;12(SUPPL. 1).
- A'Hern 2012** A'Hern R, De Bono J, Sandhu S, Kalaitzaki E, Usdin M, Hall E. A two stage phase II design incorporating the possibility that the treatment effect may be restricted to a biomarker defined subgroup : Investigation of a PARP inhibitor (Olaparib) in Castration Resistant Prostate cancer (CRPC). *Clinical Trials*. 2012;9(4):552-553.
- Altman 1998** Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *British Medical Journal*. 1998;317(7168):1309-1312.
- Antonarakis 2020** 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.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. 2016 r.
- ASCO 2019** Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen RC, Frame JN, Garrels K, Hotte S, Kattan MW, Raghavan D, Saad F, Taplin ME, Walker-Dilks C, Williams J, Winkler E, Rumble RB, Dusetzina SB, Virgo K. Systemic Therapy in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). *American Society of Clinical Oncology* 2019.
- Bono 2018** Bono JD, Hussain M, Thiery-Vuillemin A, Mateo J, Sartor OA, Chi K, Fizazi K, Twardowski P, Agarwal N, Sandhu S, et al. PROfound: a randomized Phase III trial evaluating olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and a deleterious homologous recombination DNA repair aberration. *Oncology research and treatment*. 2018;41:79-80.
- CN-01560508** CN-01560508. Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate cancer (PROfound Study). 2016. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02987543>
- CN-01807474** CN-01807474. Phase II trial of olaparib in patients with advanced castration resistant prostate cancer. 2012. <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15124653>
- CN-01883757** CN-01883757. Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate cancer (PROfound Study). 2017. <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000300-28-ES>
- Cochrane Handbook** Higgins JPT, Green S (editor). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Part 2: General methods for Cochrane reviews. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. Version 6.1 [updated wrzesień 2020]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 21.12.2020 r.
- de Bono 2017** De Bono JS, Hussain M, Thiery-Vuillemin A, Mateo J, Sartor AO, Chi KN, Fizazi K, Twardowski P, Agarwal N, Sandhu SK, et al. PROfound: a randomized Phase III trial evaluating olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and a deleterious homologous recombination

- DNA repair aberration. *Journal of clinical oncology*. 2017;35(15).
- de Bono 2020** de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Mehra N, Goessl C, Kang J, Burgents J, Wu W, Kohlmann A, Adelman CA, Hussain M. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2091-2102.
- de Bono 2020b** De Bono JS, Fizazi K, Saad F, Shore ND, Roubaud G, Ozguroglu M, Penel N, Matsubara N, Mehra N, Procopio G, et al. 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).
- de Bono 2020c** de Bono JS, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, et al. 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:S508.
- DrugLib** DrugLib. <http://www.druglib.com/>, ostatni dostęp: 18.12.2020 r.
- EMA 2020** European Medicines Agency  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0036-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0036-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków, <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>; ostatni dostęp: 18.12.2020 r.
- Feyerabend 2020** Feyerabend S, Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi K, Sartor O, Agarwal N, et al. 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. 43:71-72.
- Hussain 2019** Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore ND, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, et al. PRO found: 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:v881-v882.
- Hussain 2020** Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Roubaud G, Özgüroğlu M, Kang J, Burgents J, Gresty C, Corcoran C, Adelman CA, de Bono J; PROfound Trial Investigators. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020.
- Marshall 2019** Marshall CH, Sokolova AO, McNatty AL, Cheng HH, Eisenberger MA, Bryce AH, Schweizer MT, Antonarakis ES. Differential Response to Olaparib Treatment Among Men with Metastatic Castration-resistant Prostate cancer Harboring BRCA1 or BRCA2 Versus ATM Mutations. *Eur Urol*. 2019;76(4):452-458.
- Marshall 2019b** Marshall CH, McNatty A, Eisenberger MA, Bryce AH, Antonarakis ES. Response to PARP inhibitor therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) patients with BRCA1/2 versus ATM mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(Supplement 7).
- Mateo 2015** Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, Nava Rodrigues D, Robinson D, Omlin A, Tunariu N, Boysen G, Porta N, Flohr P, Gillman A, Figueiredo I, Paulding C, Seed G, Jain S, Ralph C, Protheroe A, Hussain S, Jones R, Elliott T, McGovern U, Bianchini D, Goodall J, Zafeiriou Z, Williamson CT, Ferraldeschi R, Riisnaes R, Ebbs B, Fowler G, Roda D,

Yuan W, Wu YM, Cao X, Brough R, Pemberton H, A'Hern R, Swain A, Kunju LP, Eeles R, Attard G, Lord CJ, Ashworth A, Rubin MA, Knudsen KE, Feng FY, Chinnaiyan AM, Hall E, de Bono JS. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1697-708.

- Mateo 2015b** Mateo J, Sandhu S, Miranda S, Carreira S, Jain S, Ralph C, Protheroe A, Hussain S, Jones R, Elliot T, McGovern U, Gillman A, Paulding C, Mossop H, Porta N, Bianchini D, Zafeiriou Z, Boysen G, Rodrigues DN, Flohr P, Seed G, Goodall J, Figueiredo I, Perez-Lopez R, Tunariu N, Omlin A, Ferraldeschi R, Kunju LP, Eeles R, Attard G, Robinson D, Chinnaiyan A, Hall E, De Bono JS. DNA repair defects and antitumor activity with PARP inhibition: TOPARP, a phase II trial of olaparib in metastatic castration resistant prostate cancer. *Cancer Research.* 2015;75(15 SUPPL. 1).
- Mateo 2019** Mateo J, Porta N, McGovern UB, Elliott T, Jones RJ, Syndikus I, Ralph C, Jain S, Varughese MA, Parikh O, et al. 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.
- Mateo 2020** Mateo J, Porta N, Bianchini D, McGovern U, Elliott T, Jones R, Syndikus I, Ralph C, Jain S, Varughese M, Parikh O, Crabb S, Robinson A, McLaren D, Birtle A, Tanguay J, Miranda S, Figueiredo I, Seed G, Bertan C, Flohr P, Ebbs B, Rescigno P, Fowler G, Ferreira A, Riisnaes R, Pereira R, Curcean A, Chandler R, Clarke M, Gurel B, Crespo M, Nava Rodrigues D, Sandhu S, Espinasse A, Chatfield P, Tunariu N, Yuan W, Hall E, Carreira S, de Bono JS. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):162-174.
- MedWatch** Food and Drug Administration.  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>, ostatni dostęp: 18.12.2020 r.
- Mohyuddin 2020** Mohyuddin GR, Aziz M, Britt A, Wade L, Sun W, Baranda J, Al-Rajabi R, Saeed A, Kasi A. Similar response rates and survival with PARP inhibitors for patients with solid tumors harboring somatic versus Germline BRCA mutations: a Meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer* 2020;20:507
- NCCN 2021** Mohler JL., Antonarakis ES., Armstrong AJ., D'Amico AV., Davis BJ., Dorff T., Eastham JA., Enke CA., Farrington TA., Higano CS., Horwitz EM., Hurwitz M., Ippolito JE., Kane CJ., Kuettel MR., Lang JM., McKenney J., Netto G., Penson DF., Plimack ER., Pow-Sang JM., Pugh TJ., Richey S., Roach III M., Rosenfeld S., Schaeffer E., Shabsigh A., Small EJ., Spratt DE., Srinivas S., Tward J., Shearman & Sterling DA, Freedman-Cass DA. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer, Version 2.2019. *JNCCN.* 2019;17(5):479-505.
- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence, Treating hormone-relapsed metastatic prostate cancer  
<https://pathways.nice.org.uk/pathways/prostate-cancer/treating-hormone-relapsed-metastatic-prostate-cancer.pdf>
- Ratta 2020** Ratta R, Guida A, Scotté F, Neuzillet Y, Teillet AB, Lebret T, Beuzeboc P. PARP inhibitors as a new therapeutic option in metastatic prostate cancer: a systematic review. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2020;23:549-560
- Roubaud 2020** Roubaud G, Ozguroglu M, Penel N, Matsubara N, Mehra N, Kolinsky MP, Procopio G, Feyerabend S, Joung JY, Gravis G, et al. Tolerability of olaparib (OLA) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations: pROfound. *Annals of oncology.* 2020;31:S515-S516.

- Saad 2020** Saad F, Roubaud G, Procopio G, Shore ND, Fizazi K, Thiery-Vuillemin A, Dos Anjos G, Gravis G, Joung JY, Matsubara N, et al. 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).
- Sandhu 2019** Sandhu SK, Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Chi K, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, et al. 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:ix188-ix189.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. 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.
- Stopsack 2020** Stopsack KH. Efficacy of PARP Inhibition in Metastatic Castration-resistant Prostate cancer is Very Different with Non-BRCA DNA Repair Alterations: Reconstructing Prespecified Endpoints for Cohort B from the Phase 3 PROfound Trial of Olaparib. *Eur Urol*. 2020:S0302-2838(20)30716-8.
- Swami 2020** Swami U, Sinnott JA, Haaland B *et al*. Overall survival (OS) with docetaxel (D) vs novel hormonal therapy (NHT) with abiraterone (A) or enzalutamide (E) after a prior NHT in patients (Pts) with metastatic prostate cancer (mPC): results from a real-world dataset. *J Clin Oncol* 2020;38:553
- Thiery-Vuillemin 2020** Thiery-Vuillemin A, De Bono JS, Saad F, Procopio G, Shore ND, Fizazi K, Roubaud G, Anjos GD, Gravis G, Joung JY, et al. 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).
- Uppsala Monitoring Centre** World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. <https://www.who-umc.org/>, ostatni dostęp: 18.12.2020 r.
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa. <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpieczenstwa-0>, ostatni dostęp: 18.12.2020 r.
- Yi 2019** Yi T, Feng Y, Sundaram R, Tie Y, Zheng H, Qian Y, You D, Yi T, Wang P, Zhao X. Antitumor efficacy of PARP inhibitors in homologous recombination deficient carcinomas. *International Journal of Cancer* 2019;145:1209-1220