VIA MEDICA

PRACA PRZEGLĄDOWA

Radosław Mądry[1], Joanna Stanisławiak-Rudowicz[2]

[1]Katedra i Klinika Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
[2]Oddział Ginekologii Onkologicznej, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych w trakcie terapii podtrzymującej olaparybem u chorych na raka jajnika

Management of adverse reactions during maintenance therapy with olaparib in ovarian cancer patients

Adres do korespondencji:
Dr hab. n. med. Radosław Mądry
Katedra i Klinika Onkologii
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Szmarzewskiego 82/84, 60–569 Poznań
Tel. +48 (61) 854 90 14
e-mail: radoslaw.madry@skpp.edu.pl

STRESZCZENIE

Olaparyb jest pierwszym inhibitorem polimerazy poli-ADP-rybozy (PARPi), który został zarejestrowany w Europie w 2014 roku do leczenia podtrzymującego chorych z platynowrażliwym surowiczym rakiem jajnika z mutacją w genach *BRCA1/2*, u których uzyskano odpowiedź na pochodne platyny w trakcie leczenia wznowy.

Wyniki badań klinicznych: Badania 19 i SOLO2 wykazały skuteczność terapii z użyciem olaparybu u pacjentek z rakiem jajnika w zakresie wydłużania przeżycia bez progresji choroby i odsuwania w czasie kolejnych linii chemioterapii przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. W przebiegu tych badań większość zdarzeń niepożądanych występowała w stopniu nasilenia 1. lub 2. wg CTCAE, miała przejściowy charakter i nie wymagała przerywania leczenia.

Celem pracy jest przedstawienie zasad monitorowania najczęstszych działań niepożądanych występujących w trakcie terapii podtrzymującej olaparybem, takich jak: nudności, wymioty, zmęczenie, biegunka i niedokrwistość. Opisano również metody postępowania w sytuacji ich wystąpienia, polegające na wdrożeniu leczenia objawowego, zastosowaniu metod niefarmakologicznych, edukacji pacjentek, czasowym przerwaniu stosowania olaparybu lub redukcji dawki. Decyzję dotyczącą redukcji dawki olaparybu należy podjąć szczególnie rozważnie, gdyż ponowny powrót do dawki początkowej nie jest zalecany. Zastosowanie w odpowiednim czasie skutecznych środków zaradczych pozwoli chorym kontynuować leczenie, a tym samym odnieść z niego oczekiwane korzyści.

Słowa kluczowe: *BRCA1/2*, inhibitor PARP, zdarzenie niepożądane, olaparyb, rak jajnika

ABSTRACT

Olaparib is the first poly-ADP-ribose polymerase inhibitor (PARPi) registered in Europe in 2014 for the maintenance treatment of patients with platinum-sensitive serous ovarian cancer with *BRCA1/2* mutation, who are in response to platinum-based chemotherapy used for OC relapse.

The results of clinical trials (Study 19 and SOLO2) demonstrated the efficacy of olaparib therapy in patients with ovarian cancer. They were measured by progression-free survival prolongation and retraction in subsequent lines of chemotherapy while maintaining an acceptable safety profile. In the course of these investigations, most adverse events were CTCAE grade 1 or 2. They were temporary and usually did not require treatment discontinuation.

This review aimed to present the principles for monitoring the most common adverse reactions occurring during olaparib maintenance therapy, such as nausea, vomiting, fatigue, diarrhea, and anemia. The adverse events management options were also described. These methods include the implementation of symptomatic treatment, the use of non-pharmacological methods, patient education, olaparib treatment interruption, and

dose reduction. A decision to reduce the olaparib dose should be taken with particular caution, as a return to the initial dose is not recommended. The timely application of effective countermeasures will allow the patient to continue the treatment and thus benefit from it.

Copyright © 2018 Via Medica

ISSN 2450–1646

Key words: *BRCA1/2*, PARP inhibitor, adverse event, adverse reaction, olaparib, ovarian cancer

Wstęp

Zarejestrowanie pierwszego inhibitora polimerazy poli-ADP-rybozy w Europie w 2014 roku (PARPi, *poly-ADP-ribose polymerase inhibitor*), jakim był olaparyb, istotnie zmieniło zasady leczenia chorych z platynowrażliwym surowiczym rakiem jajnika z mutacją w genach *BRCA1/2*, u których uzyskano odpowiedź na pochodne platyny w trakcie leczenia wznowy choroby nowotworowej. W Badaniu 19 (*Study 19*), które stanowiło podstawę do rejestracji olaparybu w 2014 roku, wykazano nie tylko istotne statystycznie, ale również istotne klinicznie wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby. Dane uzyskane w trakcie badania SOLO2 wykazały, że korzyści ze stosowania olaparybu są jeszcze większe [1–3]. Analiza wyników obu badań doprowadziła do nowej rejestracji olaparybu w postaci tabletek w leczeniu podtrzymującym chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny, niezależnie od statusu mutacji *BRCA 1/2*.

Obecnie jednak jedyną refundowaną w Polsce postacią leku olaparyb są kapsułki, a jednym z wymogów obowiązującego programu lekowego jest obecność mutacji w genach *BRCA1* lub *BRCA2*.

Wyniki innych badań III fazy jednoznacznie wskazują, że wydłużenie czasu do wystąpienia progresji choroby obserwuje się także po zastosowaniu innych inhibitorów PARP (niraparyb, rukaparyb) [1, 2, 4–8]. Z uwagi na istotę terapii podtrzymującej oraz stale rosnącą liczbę chorych z rakiem jajnika, u których w Polsce stosuje się olaparyb, kwestią niezmiernie ważną jest właściwe monitorowanie działań niepożądanych i wdrożenie odpowiedniego postępowania w przypadku ich wystąpienia. Na podstawie aktualnych wyników Badania 19 i SOLO2 oraz dostępnej literatury dotyczącej zastosowania olaparybu autorzy opisali zasady monitorowania objawów ubocznych, czasowego przerwania stosowania leku lub modyfikacji jego dawki pozwalające na kontynuowanie terapii w dobrze tolerowanej przez pacjentkę dawce.

Skuteczność kliniczna olaparybu

Mechanizm działania olaparybu szczegółowo opisano w innych publikacjach [9–13]. W Europie podstawą rejestracji olaparybu w postaci kapsułek jest Badanie 19 (*National Clinical Trials*; NCT00753545), które było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym II fazy. W badaniu tym porównano skuteczność leczenia podtrzymującego olaparybem u chorych z platynowrażliwym, nawrotowym surowiczym rakiem jajnika w 2. i 3. stopniu złośliwości histopatologicznej (G2–G3), u których uzyskano odpowiedź na leczenie (całkowitą lub częściową) z zastosowaniem dwóch lub większej liczby linii chemioterapii opartej na związkach platyny [1, 2].

Olaparyb podawano w sposób ciągły do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych w dawce 400 mg 2 razy na dobę w postaci kapsułek (50 mg). Do badania włączono 265 pacjentek (136 przyjmujących olaparyb i 129 przyjmujących placebo). Wykazano istotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji (PFS, *progression-free survival*) w przypadku stosowania leczenia podtrzymującego olaparybem w porównaniu z placebo: odpowiednio 8,4 *vs.* 4,8 miesiąca (Δ3,6 miesiąca) [współczynnik hazardu (HR, *hazard ratio,*) 0,35 (95% CI 0,25–0,49); $p < 0,00001$].

W podgrupie chorych z mutacją *BRCA1/2* mediana PFS dla grupy pacjentek stosujących olaparyb i grupy pacjentek przyjmujących placebo wyniosła odpowiednio 11,2 *vs.* 4,3 miesiąca (Δ 6,9 miesiąca) [HR 0,18 (95% CI 0,10–0,31); $p < 0,00001$]. W Badaniu 19 ocena PFS (RECIST 1.0) wykonana przez badaczy była spójna z zaślepioną, centralną oceną radiologiczną przeprowadzoną przez grupę niezależnych ekspertów [1, 2].

Ocena wpływu terapii stosowanych w Badaniu 19 na jakość życia zależną od stanu zdrowia pacjentek (HRQoL, *health-related quality of life*) nie wykazała statystycznie istotnych różnic między chorymi leczonymi olaparybem a otrzymującymi placebo [14], co oznacza, iż ciągła, niekiedy wieloletnia terapia, nie pogarsza istotnie jakości życia pacjentek przyjmujących olaparyb.

Korzyści z leczenia podtrzymującego olaparybem utrzymują się również długoterminowo: wydłużeniu ulega nie tylko czas do progresji choroby, ale i czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST, *time to first subsequent therapy or death*) i drugiej kolejnej terapii (TSST, *time to second subsequent therapy or death*). Mediana TFST u pacjentek będących nosicielkami mutacji *BRCA1/2* wyniosła 15,6 miesiąca w grupie otrzymującej olaparyb w porównaniu z 6,2 miesiąca w grupie otrzymującej placebo [HR 0,32 (95% CI 0,22–0,48); $p < 0,0001$]. Z kolei mediana TSST dla tej subpopulacji wyniosła

odpowiednio 22,0 miesiące i 15,3 miesiąca [HR 0,41 (95% CI 0,28–0,62); p < 0,0001].

W 2017 roku opublikowano wyniki badania SOLO2 (NCT01874353), pierwszego badania klinicznego III fazy z zastosowaniem olaparybu, którego celem było potwierdzenie wyników Badania 19. SOLO2 to randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie III fazy oceniające skuteczność terapii podtrzymującej olaparybem u pacjentek z nawrotowym, niskozróżnicowanym, surowiczym lub endometrioidalnym rakiem jajnika z mutacją w genach *BRCA1/2*. W badaniu tym olaparyb był podawany w dawce 300 mg 2 razy dziennie w postaci tabletek (150 mg i 100 mg) [4].

Do badania włączono 295 pacjentek (196 chorych w grupie olaparybu i 99 chorych w grupie placebo; randomizacja w stosunku 2:1). Aktualna analiza danych z badania SOLO2 uwzględnia wyniki zebrane do 19 września 2016 roku i obejmuje 187 chorych, u których nastąpił nawrót choroby lub zgon. Na podstawie oceny badaczy (RECIST 1.1) mediana PFS wyniosła 19,1 *vs.* 5,5 miesiąca odpowiednio dla pacjentek stosujących olaparyb i pacjentek przyjmujących placebo (Δ 13,6 miesiąca) [HR 0,30 (95% CI 0,22–0,41); p < 0,0001] [4]. W grupie leczonej olaparybem istotnemu wydłużeniu uległa również mediana TFST [HR 0,28 (95% CI 0,21–0,38); p < 0,0001], mediana czasu do drugiej progresji [HR 0,50 (95% CI 0,34–0,72); p < 0,0002] i mediana TSST [HR 0,37 (95% CI 0,26–0,53); p < 0,0001], w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [4].

Łączne wyniki Badania 19 i badania SOLO2 stały się podstawą rejestracji olaparybu w postaci tabletek w Unii Europejskiej w szerszej populacji chorych na raka jajnika, niezależnie od podtypu histologicznego (typ nabłonkowy) oraz statusu mutacji *BRCA*, której oznaczenie nie jest wymagane. Obecnie olaparyb w takiej postaci i wskazaniu nie jest refundowany w Polsce.

Tabletki i kapsułki nie mogą być używane zamiennie z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci. Olaparyb w dawce 600 mg na dobę w postaci tabletek jest porównywalny pod kątem skuteczności i tolerancji do dawki 800 mg w postaci kapsułek [15].

Bezpieczeństwo i tolerancja

Nasilenie zdarzeń niepożądanych standardowo oceniano w obu badaniach w skali *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) [16] w stopniach 1.–5. wskazujących na wzrastające ich nasilenie i tak zostały one przedstawione w niniejszej pracy. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obu badaniach przedstawiono na rycinie 1.

W Badaniu 19 częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna u nosicielek mutacji w genach *BRCA1/2* w porównaniu z populacją ogólną [2], a przedstawione poniżej dane dotyczą wyłącznie populacji z obecną mutacją *BRCA1/2*. Zdarzenia niepożądane raportowano u 97% pacjentek otrzymujących olaparyb i 94% pacjentek przyjmujących placebo. W grupie przyjmującej olaparyb najczęściej występowały nudności, zmęczenie, wymioty, niedokrwistość i biegunka (tab. 1).

Większość zdarzeń niepożądanych miała stopień nasilenia 1. lub 2. Zdarzenia niepożądane w stopniu ≥ 3 odnotowano u 38% pacjentek stosujących olaparyb w porównaniu z 18% chorych przyjmujących placebo [2].

W grupie otrzymującej olaparyb najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi o stopniu nasilenia 3. lub wyższym były zmęczenie (7%) oraz niedokrwistość (5%) (ryc. 1) [2].

Kolejna analiza bezpieczeństwa w Badaniu 19 dotyczyła pacjentek leczonych olaparybem 2 lata lub dłużej. Wykazała ona, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych wśród tych pacjentek była porównywalna z częstością zdarzeń niepożądanych stwierdzanych po krótszym okresie leczenia zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupie chorych z mutacją w genach *BRCA1/2* [17].

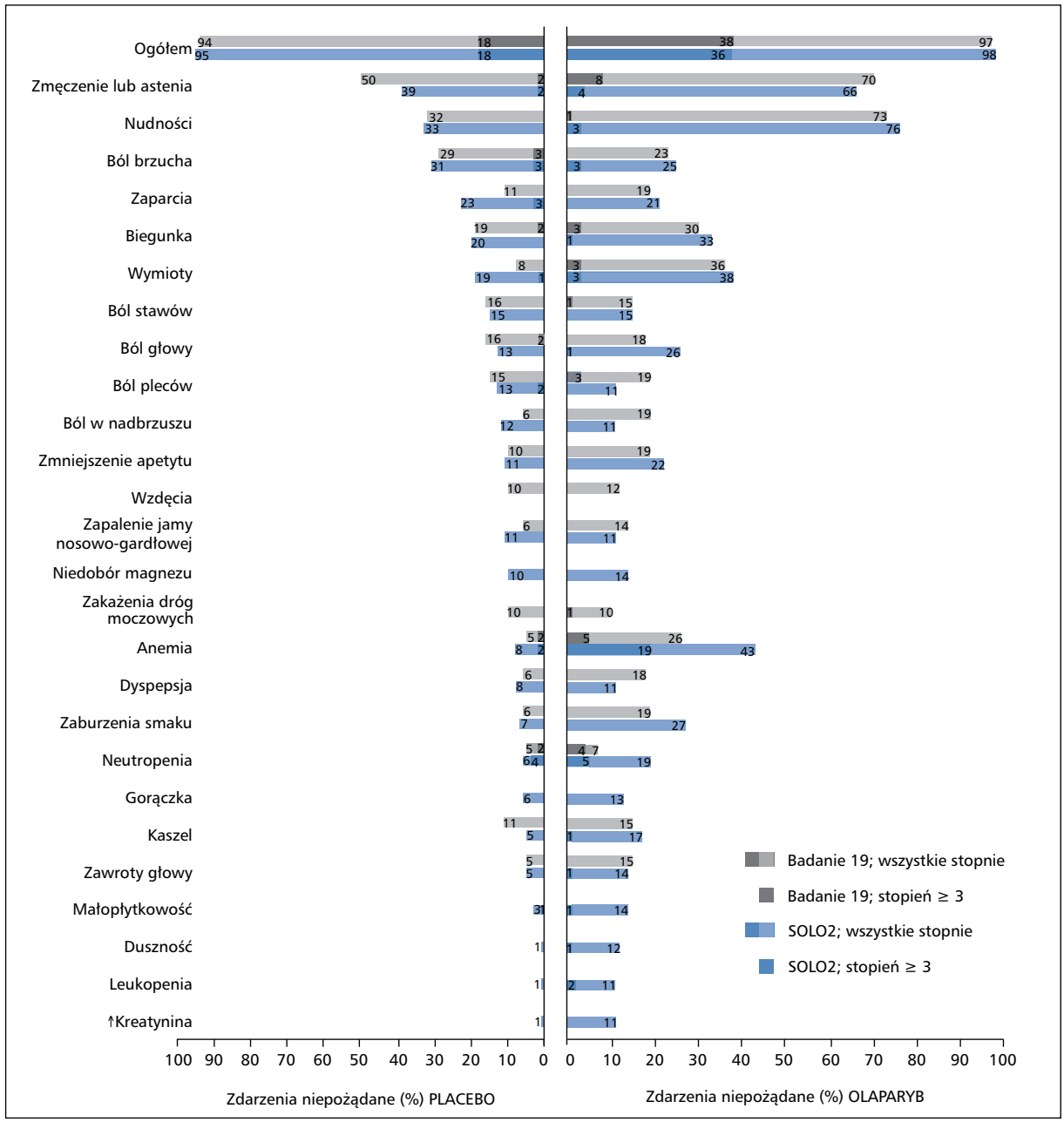
W badaniu SOLO2 liczba zdarzeń niepożądanych wśród pacjentek leczonych za pomocą olaparybu wynosiła 98% w porównaniu z 95% zdarzeń niepożądanych odnotowanych u chorych przyjmujących placebo. Zdarzenia niepożądane, podobnie jak w Badaniu 19, najczęściej występowały w stopniu nasilenia 1. lub 2.

W grupie przyjmującej olaparyb najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: nudności, zmęczenie, niedokrwistość, wymioty oraz biegunka (tab. 1) [4].

Ogółem, zdarzenia niepożądane w stopniu 3.–5. wystąpiły u 36% pacjentek leczonych olaparybem i u 18% pacjentek przyjmujących placebo. Zdarzeniem niepożądanym o stopniu nasilenia 3. lub wyższym występującym najczęściej w grupie chorych leczonych za pomocą olaparybu była niedokrwistość, co powodowało konieczność wykonania transfuzji krwi u 18% pacjentek z grupy przyjmującej olaparyb w porównaniu z 1% chorych otrzymujących placebo. Neutropenia i małopłytkowość o stopniu nasilenia 3. lub wyższym występowały z częstością podobną dla obu grup badanych i wyniosły odpowiednio 5% i 1% w grupie stosującej olaparyb w porównaniu z 4% i 1% u chorych przyjmujących placebo [4].

Różnice dotyczące postaci leku (Badanie 19: kapsułki; SOLO2: tabletki) i sposobu jego dawkowania (Badanie 19: 2 × 400 mg; SOLO2: 2 × 300 mg) nie miały wpływu na bezpieczeństwo terapii [1, 2, 4] (ryc. 1).

Zarówno w Badaniu 19, jak i w badaniu SOLO2 zaobserwowano występowanie ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukaemia*) i zespołu mielodysplastycznego (MDS, *myelodysplastic syndrome*), które są rzadko obserwowanym powikłaniem po zastosowaniu terapii przeciwnowotworowych. W Badaniu 19 odnotowano 2 przypadki MDS/AML w grupie leczonej olaparybem i 1 przypadek MDS/AML w grupie przyjmującej



Rycina 1. Częstość występowania zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w badaniu 19 i SOLO2 (uszeregowana wg częstości występowania w ramieniu placebo wg SOLO2)

placebo. W badaniu SOLO2 wystąpiły 2 przypadki AML i 1 przypadek MDS w grupie przyjmującej olaparyb oraz 1 przypadek AML i 3 zachorowania na MDS w grupie placebo [2, 4, 18]. Czas trwania leczenia olaparybem u pacjentek, u których wystąpił wtórny MDS/AML, był różny i wynosił od < 6 miesięcy do > 2 lat. Należy pamiętać, że chemioterapia istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia dysplazji szpiku, a pacjentki poddawane leczeniu PARPi przeszły co najmniej dwie linie chemioterapii i dlatego powinny być one wnikliwie obserwowane pod kątem wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych, w tym MDS/AML.

W sytuacji wystąpienia działań niepożądanych protokoły obu badań przewidywały możliwość przerwania leczenia do momentu ustąpienia działania niepożądanego i/lub redukcję dawki. W Badaniu 19 przerwa w terapii mogła trwać nie dłużej niż 28 dni, w badaniu SOLO2 — 14 dni (28 dni w przypadku niedokrwistości). W tabeli 2 przedstawiono odsetek chorych, u których przerwano terapię olaparybem lub zredukowano jego dawkę [2, 4].

Najczęstszą przyczyną przerwania terapii lub redukcji dawki były: nudności, zmęczenie, wymioty [2, 4].

Tabela 1. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w grupie chorych z mutacją w genach *BRCA1/2* leczonych olaparybem w Badaniu 19 i SOLO2

	Pacjentki, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (%)	
	Badanie 19	**SOLO2**
Nudności (%)	73	76
Zmęczenie (%)	54	66
Niedokrwistość (%)	26	43
Wymioty (%)	36	38
Biegunka (%)	30	33

Tabela 2. Odsetek chorych, u których doszło do przerwy w terapii lub redukcji dawki w Badaniu 19 oraz SOLO2

	Przerwa w podawaniu		Redukcja dawki	
	Badanie 19	**SOLO2**	**Badanie 19**	**SOLO2**
Olaparyb (%)	36	45	42	25
Placebo (%)	16	18	22	3

Działania niepożądane rzadko były powodem trwałego zaprzestania leczenia olaparybem.

W Badaniu 19 w grupie stosującej olaparyb leczenia zaprzestano u 8 pacjentek (6%). Przyczynami zaprzestania leczenia były: małopłytkowość, nudności, kołatania serca, bóle mięśni, udar krwotoczny, plamista wysypka rumieniowata, infekcja *Herpes zoster* [17].

W badaniu SOLO2 w grupie leczonej olaparybem terapię olaparybem z powodu działań niepożądanych zakończono u 21 chorych (11%), a najczęstszymi przyczynami były niedokrwistość (6 chorych, 3%) i neutropenia (2 chore, 1%) [4].

Sposób dawkowania i rozpoczęcia terapii olaparybem

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego zalecana dawka olaparybu w postaci kapsułek to 400 mg 2 razy na dobę. Leczenie powinno być kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub nieakceptowanej toksyczności.

Pacjentki powinny przyjmować olaparyb co najmniej jedną godzinę po posiłku i powstrzymać się od jedzenia przez co najmniej 2 godziny od przyjęcia leku.

Czas rozpoczęcia terapii podtrzymującej olaparybem powinien być dostosowany indywidualnie do każdej pacjentki, a leczenie powinno być inicjowane po ustąpieniu objawów ubocznych powstałych w wyniku chemioterapii. W przypadku ich utrzymywania się należy rozważyć późniejsze rozpoczęcie leczenia olaparybem [19]. Takie postępowanie pozwoli uniknąć kumulacji objawów niepożądanych wynikających z terapii stosowanych u chorych z rakiem jajnika.

W Badaniu 19 mediana czasu od zakończenia ostatniego kursu chemioterapii opartego na związkach platyny do momentu randomizacji wyniosła 40 dni [19]. Ważne jest, aby — zgodnie ze wskazaniem i wymogami programu lekowego — leczenie olaparybem rozpocząć nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny [20, 21].

Sposób dawkowania olaparybu w postaci tabletek przedstawiono w tabeli 3.

Sposoby postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia podtrzymującego olaparybem

Monitorowanie działań niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia olaparybem obejmuje właściwie ukierunkowany wywiad, badanie kliniczne oraz badania diagnostyczne, które pozwalają rozpoznawać wiele działań niepożądanych i/lub nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych, takich jak niedokrwistość czy małopłytkowość. Działania niepożądane powinno się oceniać za pomocą klasyfikacji CTCAE, co umożliwia postępowanie zgodne z zalecaniami z obu badań [21].

W obu badaniach nie zalecano dokonywać przerwy w leczeniu lub redukcji dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych w 1. stopniu nasilenia.

W sytuacji wystąpienia działań niepożądanych w 2. stopniu nasilenia protokoły obu badań przewidywały możliwość przerwania leczenia do momentu ustąpienia działania niepożądanego lub ich cofnięcia się do stopnia 1. w czasie nie dłuższym niż 28 dni w Badaniu 19 i 14 dni (28 dni w przypadku niedokrwistości) — w badaniu SOLO2. W zależności

Tabela 3. Wskazania do zastosowania dla olaparybu, dawkowanie i zasady redukcji dawki zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [19]

	Wskazania do stosowania	Pamiętaj
		Czas stosowania
Kapsułki	Monoterapia w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (*high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genach BRCA (dziedziczną i/lub somatyczną), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny	Leczenie należy rozpocząć nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej
Tabletki	Monoterapia w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (*high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny	
	Dawkowanie i sposób podawania	**Brak zamienności**
Kapsułki	Całkowita dawka dobowa wynosi 800 mg Lek jest podawany w postaci ośmiu kapsułek 2 razy na dobę (2 × 400 mg) Lek należy przyjmować 1 godzinę po posiłku, a następnie powstrzymać się 2 godziny od jedzenia	Tabletki i kapsułki 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 Z tego względu należy przestrzegać konkretnych zaleceń dawkowania dotyczących każdej postaci
Tabletki	Zalecana dawka produktu Lynparza wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) 2 razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg W celu zmniejszenia dawki dostępna jest tabletka 100 mg Produkt Lynparza tabletki należy połykać w całości, nie żuć, nie rozkruszać, nie rozpuszczać, ani nie dzielić Tabletki Lynparza można przyjmować niezależnie od posiłków	
	Schemat redukcji	**Dostosowanie dawkowania**
Kapsułki	Każda z redukcji oznacza zmniejszenie dawki leku o 50% Pierwsza zalecana dawka zredukowana wynosi 400 mg na dobę (2 razy na dobę 4 kapsułki: 2 × 200 mg) W razie konieczności można dokonać dalszej redukcji dawki Kolejna zalecana dawka zredukowana wynosi 200 mg na dobę (2 razy na dobę 2 kapsułki: 2 × 100 mg)	W przypadku wystąpienia działań niepożądanych leczenie olaparybem można przerwać na okres 28 dni Można również rozważyć zmniejszenie dawki leku. Redukcję dawki można przeprowadzić dwukrotnie
Tabletki	Zalecana dawka zredukowana wynosi 250 mg (jedna tabletka 150 mg i jedna tabletka 100 mg) 2 razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 500 mg) W przypadku gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, można rozważyć jej zmniejszenie do 200 mg (dwie tabletki po 100 mg) 2 razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg)	

od decyzji badacza możliwy był powrót do leczenia w dawce wyjściowej (preferowany) lub redukcja dawki.

W sytuacji gdy działanie niepożądane po ponownym powrocie do leczenia nawracało w stopniu nasilenia 2. po zastosowanej przerwie, wówczas zalecano redukcję dawki leku badanego.

W sytuacji wystąpienia działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia zawsze konieczna była przerwa w terapii do maksymalnie 28 dni przy zastosowaniu kapsułek olaparybu [4, 18, 22], a w przypadku ustąpienia działań niepożądanych lub ich cofnięcia się do 1. stopnia toksyczności możliwy był powrót do leczenia zawsze z redukcją dawki leku.

Jeżeli działania niepożądane w stopniu ≥ 2 nie ustąpiły w ciągu 28-dniowej przerwy, należało zakończyć terapię olaparybem.

W przypadku konieczności redukcji dawki olaparybu w Badaniu 19 zalecana dawka zredukowana wynosiła 200 mg 2 razy na dobę. Jeżeli niezbędna była dalsza redukcja dawki, należało zmniejszyć dawkę olaparybu

Tabela 4. Klasyfikacja stopni nasilenia najczęstszych objawów ubocznych według CTCAE występujących w trakcie stosowania olaparybu

Działanie niepożądane	Stopień				
	1.	2.	3.	4.	5.
Niedokrwistość — stężenie hemoglobiny	Od dolnej granicy normy do 10,0 g/dl (6,2 mmol/l)	8,0–10,0 g/dl (4,9–6,2 mmol/l)	< 8,0 g/dl (< 4,9 mmol/l) wskazanie do transfuzji	Zagrożenie życia; konieczna natychmiastowa interwencja	Zgon
Nudności	Utrata apetytu bez zmiany nawyków żywieniowych	Zmniejszenie ilości spożywanego pokarmu bez znaczącego spadku wagi ciała, odwodnienia lub niedożywienia	Spożycie nieodpowiedniej ilości kalorii lub płynów; wskazane żywienie przez sondę, żywienie pozajelitowe lub wskazana hospitalizacja	–	–
Wymioty	1–2 epizody (w odstępie co 5 minut) w ciągu 24 godz.	3–5 epizodów (w odstępie co 5 minut) w ciągu 24 godz.	≥ 6 epizodów (w odstępie co 5 minut) w ciągu 24 godz.; wskazane żywienie przez sondę, żywienie pozajelitowe lub hospitalizacja	Zagrożenie życia; konieczna natychmiastowa interwencja	Zgon
Biegunka	< 4 dodatkowe stolce w ciągu doby w stosunku do stanu sprzed wystąpienia biegunki; mierny wzrost wydalania do stomii w stosunku do stanu sprzed wystąpienia biegunki	4–6 dodatkowych stolców w ciągu doby w stosunku do stanu sprzed wystąpienia biegunki; średni wzrost wydalania do stomii w stosunku do stanu sprzed wystąpienia biegunki	> 7 stolców w ciągu doby w stosunku do stanu sprzed wystąpienia biegunki; nietrzymanie stolca, wskazana hospitalizacja; nasilone wydalanie do stomii w stosunku do stanu sprzed wystąpienia biegunki; ograniczenie podstawowych czynności	Zagrożenie życia; konieczna natychmiastowa interwencja	Zgon
Zmęczenie	Ustępuje po odpoczynku	Nie ustępuje po odpoczynku; ograniczenie codziennych aktywności	Nie ustępuje po odpoczynku; ograniczenie podstawowych czynności	–	–

do 100 mg 2 razy na dobę (tab. 3). Dalsze redukcje dawki nie są możliwe i w przypadku utrzymywania się objawów ubocznych w stopniu wyższym niż 1. lub ponownego ich pojawienia w takim nasileniu należało zakończyć leczenie [19].

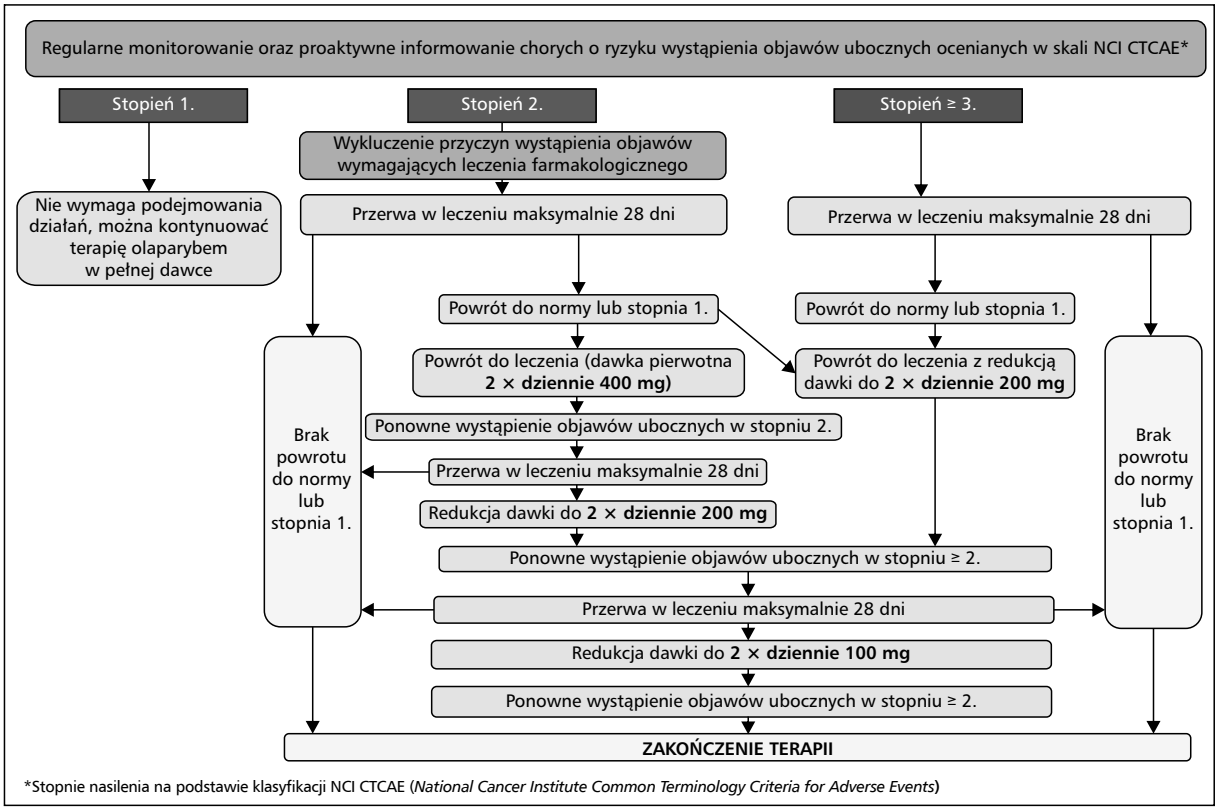
W badaniu SOLO2 olaparyb w postaci tabletek (100 i 150 mg) stosowano w dawce 300 mg 2 razy na dobę. W sytuacji wystąpienia działań niepożądanych możliwe było zmniejszenie dawki leku do 250 mg 2 razy na dobę. W razie potrzeby dalszej redukcji, kolejna zmniejszona dawka wynosiła 200 mg 2 razy na dobę [22].

Poniżej opisano sposoby postępowania w przypadku pojawienia się najczęstszych działań niepożądanych w trakcie leczenia podtrzymującego olaparybem. Ogólny schemat postępowania w przypadku objawów ubocznych innych niż hematologiczne przedstawiono na rycinie 2.

Niedokrwistość

Niedokrwistość jest najistotniejszym powikłaniem w trakcie leczenia olaparybem. Klasyfikację stopni nasilenia niedokrwistości, zgodnie z terminologią CTCAE, przedstawiono w tabeli 4 [16].

W Badaniu 19 niedokrwistość nie była przyczyną trwałego zaprzestania terapii olaparybem [2], natomiast w badaniu SOLO2 trwałe zaprzestanie terapii z powodu niedokrwistości wystąpiło u 3% pacjentów przyjmujących olaparyb [4].



Rycina 2. Schemat postępowania w przypadku wystąpienia objawów ubocznych u chorych leczonych olaparybem w postaci kapsułek

Podczas leczenia olaparybem niedokrwistość najczęściej występowała w stopniu nasilenia 1. lub 2. [2, 4]. W celu monitorowania zmian parametrów hematologicznych w trakcie leczenia zaleca się wstępną ocenę pełnej morfologii krwi, a następnie powtarzanie jej w odstępach miesięcznych [21].

Pierwszym krokiem w przypadku pojawienia się niedokrwistości w stopniu nasilenia 1. powinno być wykluczenie możliwych do leczenia przyczyn niedokrwistości (np. niedoborów żelaza, niedoborów witaminy B12 lub folianów oraz niedoczynności tarczycy). W przypadku toksyczności w stopniu 1. zgodnie z protokołem badania nie powinno się przerywać leczenia olaparybem lub redukować jego dawki [22].

W sytuacji wystąpienia niedokrwistości w stopniu 2. protokół Badania 19 przewidywał możliwość przeprowadzenia transfuzji krwi lub podania czynników wzrostu stymulujących produkcję erytrocytów przy jednoczesnej kontynuacji leczenia olaparybem [22].

Alternatywą u chorych z niedokrwistością w stopniu 2. nasilenia była przerwa w terapii (maksymalnie do 28 dni). Jeśli w jej wyniku nastąpił powrót do stopnia nasilenia 1. lub normalizacja stężenia hemoglobiny, dalsze postępowanie mogło przebiegać według dwóch schematów. Pierwszy to powrót do stosowania olaparybu w pełnej dawce 400 mg 2 razy na dobę, a drugi — redukcja dawki olaparybu do 200 mg 2 razy na dobę.

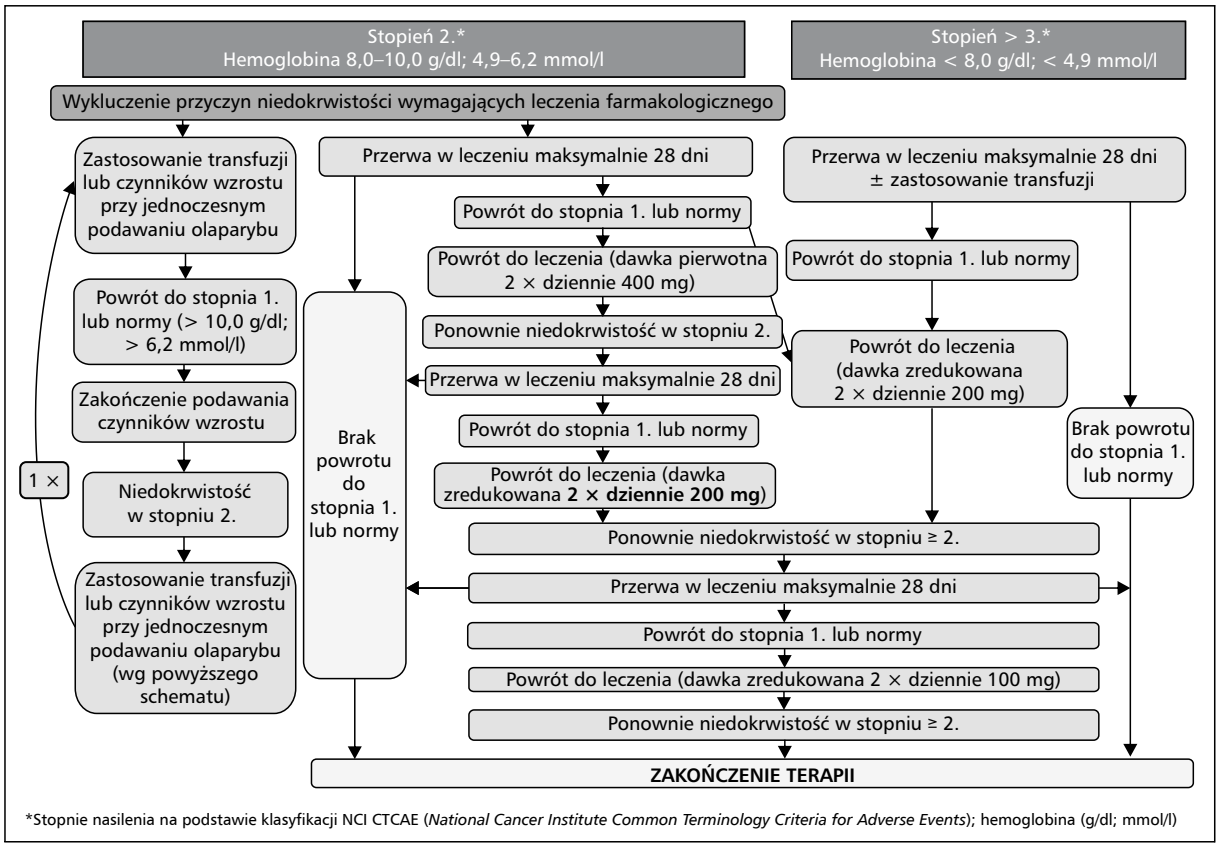
W przypadku wystąpienia niedokrwistości w 3. lub 4. stopniu nasilenia zawsze przerywano leczenie na okres maksymalnie do 28 dni (ryc. 3), a po powrocie do normy lub do stopnia nasilenia 1. rozpoczynano ponownie leczenie olaparybem zawsze w zredukowanej dawce do 200 mg 2 razy na dobę.

W przypadku ponownego wystąpienia toksyczności w stopniu ≥ 2 po reinicjacji terapii olaparybem można było stosować kolejne przerwy w leczeniu i/lub dalszą redukcję dawki, w zależności od decyzji badacza. Minimalna zredukowana dawka wynosi 100 mg — 2 razy na dobę.

Jeżeli w przypadku wystąpienia niedokrwistości w stopniu ≥ 2 w ciągu 28-dniowej przerwy nie dojdzie do powrotu do stopnia 1. lub normy, leczenie olaparybem należy zakończyć [18]. Sposób postępowania szczegółowo przedstawiono na rycinie 3.

W przypadku innych, rzadziej występujących hematologicznych działań niepożądanych, takich jak: limfopenia, neutropenia i małopłytkowość, zasady postępowania są takie same.

W przypadku wystąpienia u pacjentki ciężkiej toksyczności hematologicznej lub uzależnienia od transfuzji krwi leczenie olaparybem należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą się utrzymywać po 4 tygodniach od przerwania



Rycina 3. Schemat postępowania u chorych z niedokrwistością leczonych olaparybem w postaci kapsułek 50 mg

przyjmowania olaparybu, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi.

Nudności i wymioty

Nudności i wymioty były jednymi z najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zarówno w Badaniu 19, jak i SOLO2. Nudności były pierwszym, a wymioty — czwartym najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w badaniu SOLO2. W większości miały stopień nasilenia 1. i 2. Ryzyko ich wystąpienia w stopniu nasilenia 3. i wyższym dotyczyło niewielkiego odsetka pacjentek w obu tych badaniach (ryc. 1) [2, 4].

W Badaniu 19 nudności i wymioty pojawiały się wcześniej w grupie leczonej olaparybem w porównaniu z grupą placebo. Mediana czasu do pierwszego pojawienia się nudności wynosiła 4 dni (IQR 2–16) dla grupy leczonej olaparybem w porównaniu z 13 dniami (IQR 5–30) w grupie placebo. Natomiast mediana czasu do pierwszego pojawienia się wymiotów wyniosła 46 dni (IQR 11–107) w grupie leczonej olaparybem i 65 dni (IQR 26–107) w grupie placebo. Nudności utrzymywały się dłużej w grupie leczonej olaparybem. Mediana czasu trwania nudności wynosiła 2,7 miesiąca (IQR 0,5–14,9) w grupie przyjmującej olaparyb i 0,8 miesiąca (IQR 0,1–2,9) w grupie placebo. Mediana czasu trwania wymiotów wyniosła 2 dni w obu grupach (w grupie olaparybu (IQR 1–6) *vs.* w grupie placebo (IQR 1–4) [2].

Podawanie olaparybu w formie doustnej terapii podtrzymującej nie powoduje kumulacji leku w organizmie, dlatego nie występują nudności i wymioty typu opóźnionego [23].

Skuteczne postępowanie zaradcze w przypadku wystąpienia nudności i wymiotów istotnie poprawia jakość życia chorych i umożliwia dalsze przyjmowanie olaparybu [23]. Podczas terapii olaparybem pojawiają się one okresowo, mają niewielki stopień nasilenia i przemijający charakter. Pacjentki powinny być aktywnie informowane o możliwości wystąpienia tych objawów oraz sposobach postępowania w przypadku ich pojawienia się [24]. Jeżeli u pacjentki pojawią się nudności i wymioty w stopniu 2., warto zalecić przyjmowanie leków przeciwwymiotnych przed kolejnymi dawkami olaparybu co najmniej przez pierwszy miesiąc leczenia [24]. Mogą one być skutecznie leczone za pomocą standardowych leków przeciwwymiotnych, takich jak metoklopramid czy ondansetron. Należy natomiast unikać stosowania aprepitantu, który — jako inhibitor CYP3A — może zaburzać stężenie olaparybu w osoczu [25].

Profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych nie jest konieczne [18, 19].

W przypadku braku poprawy lub zwiększenia stopnia nasilenia objawów można zwiększyć dawkę stosowanych wcześniej leków przeciwwymiotnych i dokonać przerwy w leczeniu olaparybem, która zazwyczaj trwa 1–2 dni. Jeżeli przerwa w leczeniu nie przynosi rezultatu, możliwe są typowe redukcje dawki olaprybu: I — do 200 mg 2 razy dziennie, II — do 100 mg 2 razy dziennie (ryc. 2) [19].

Zmęczenie

W Badaniu 19 oraz SOLO2 zmęczenie było drugim najczęstszym działaniem niepożądanym, jednak jego stopień nasilenia był w większości przypadków łagodny lub umiarkowany [2] (ryc. 1). U większości pacjentek zmęczenie pojawiało się w ciągu pierwszych trzech miesięcy trwania terapii zarówno w grupie leczonej olaparybem, jak i w grupie placebo, a następnie stopniowo ustępowało. Nie było ono przyczyną trwałego zaprzestania terapii [18].

Zmęczenie może być objawem związanym z chorobą podstawową lub z przebytym leczeniem przeciwnowotworowym. Wpływa ono negatywnie na codzienne funkcjonowanie chorych, dlatego ważne jest wczesne jego rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniego postępowania [26, 27].

W codziennej praktyce klinicznej pacjentki przyjmujące olaparyb powinny być regularnie monitorowane pod kątem wystąpienia zmęczenia. Należy zapewnić chorą, że pojawienie się zmęczenia nie musi oznaczać braku skuteczności leczenia ani nawrotu choroby nowotworowej. Pozwoli to na zmniejszenie lęku, a tym samym poprawi stan psychiczny pacjentki [23, 26]. Warto również poinformować pacjentkę, że to powszechny objaw towarzyszący terapii olaparybem i zwykle stopniowo ustępuje z czasem [24].

Przed wdrożeniem postępowania mającego na celu zmniejszenie nasilenia zmęczenia należy ocenić przyczyny leżące u jego podłoża i wykluczyć te, które są możliwe do leczenia, jak: niedokrwistość, ból, depresja, lęk, zaburzenia snu, niedobory żywieniowe czy niedoczynność tarczycy [27]. Możliwości farmakoterapii zmęczenia są ograniczone i niedostatecznie udowodnione naukowo. Kluczowymi metodami postępowania są zmiana stylu życia i sposobu odżywiania oraz stosowanie metod niefarmakologicznych: aktywności fizycznej, technik relaksacyjnych, psychoterapii oraz porad żywieniowych [26]. Aktywność ruchowa jest bezpieczna i dobrze tolerowana w tej grupie chorych, dlatego powinna być ważnym elementem interwencji, a jej program należy dostosować indywidualnie do kondycji pacjentki [27]. Istotna jest edukacja chorych dotycząca dostosowania ich stylu życia do obniżonej wydolności organizmu i wprowadzenie zasad oszczędnego gospodarowania energią, które opierają się na wykonywaniu czynności wówczas, gdy poziom energii jest najwyższy, ustalaniu priorytetów aktywności oraz rezygnacji ze zbędnych czynności [26].

Gdy zmęczenie utrzymuje się pomimo wdrożonych metod zaradczych, można rozważyć przerwę w leczeniu olaparybem [23]. W przypadku zmęczenia o umiarkowanym nasileniu (stopień 2. wg CTCAE) wprowadzenie krótkiej przerwy w leczeniu zazwyczaj pozwala złagodzić objawy zmęczenia, dzięki czemu możliwy jest powrót do stosowania olaparybu w dawce początkowej [23, 24].

W przypadku zmęczenia w stopniu nasilenia 3. nawrotów zmęczenia lub utrzymywania się jego objawów, pomimo zastosowanych przerw w leczeniu, pomocne może być standardowe redukowanie dawki leku (tab. 3) [23, 24]. Podczas długotrwałej terapii olaparybem można wprowadzać sporadyczne przerwy w leczeniu [23].

Biegunka

Biegunka jest jednym z najczęstszych powikłań w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego. Zwiększone ryzyko biegunki może również wynikać z takich czynników, jak: podeszły wiek pacjentek, gorszy stan ogólny, występowanie innych chorób układu pokarmowego [26, 28].

Na rycinie 2 przedstawiono schemat postępowania u chorych leczonych olaparybem, u których wystąpiła biegunka. W momencie pojawienia się biegunki należy wykluczyć wszystkie inne możliwe przyczyny jej wystąpienia, takie jak: infekcje, zmiany w diecie, wyniszczenie organizmu czy choroby współistniejące. Przy łagodnym nasileniu objawów biegunki (stopień 1. wg CTCAE) pomocna może być modyfikacja diety uwzględniająca spożywanie mniejszych posiłków w krótszych odstępach czasu. Należy unikać pokarmów ciężkostrawnych i pobudzających perystaltykę, produktów zawierających laktozę oraz alkoholu. Wybierając produkty zawierające błonnik, należy preferować te, w których występuje rozpuszczalna jego frakcja. Ponadto zaleca się zwiększenie przyjmowania płynów [23, 26].

W przypadku biegunki o umiarkowanym nasileniu (stopień 2. wg CTCAE) u chorych można zastosować loperamid lub reasec (lek złożony zawierający difenoksylat i atropinę) przy jednoczesnym stosowaniu olaparybu w odróżnieniu od innych działań niepożądanych [23]. Można również przerwać leczenie olaparybem. Jeśli objawy biegunki wrócą do stopnia 1. lub całkowicie ustąpią, możliwy jest powrót do leczenia olaparybem w dawce początkowej lub zredukowanej [23].

Wystąpienie biegunki w stopniu nasilenia 3. i wyższym wymaga redukcji dawki olaparybu oraz zastosowania leków przeciwbiegunkowych [23].

Komentarz eksperta

Wprowadzenie inhibitorów PARP do leczenia raka jajnika istotnie zmieniło sposób terapii pacjentek z platynowrażliwą wznową, zwłaszcza z mutacją w genach *BRCA1/2*. Obecnie przedstawiono wyniki badań fazy III trzech inhibitorów PARP [4, 7, 8], które wskazują na bardzo podobną efektywność tych leków w wydłużeniu mediany PFS w leczeniu podtrzymującym. Dzięki selektywnemu działaniu na komórki nowotworowe wykazują one małe ryzyko ogólnoustrojowej cytotoksyczności leku, dzięki czemu PARPi mogą być stosowane długoterminowo w terapii podtrzymującej [13]. Wyniki Badania 19 i SOLO2 wykazały skuteczność olaparybu u pacjentek z surowiczym platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania i mutacją w genach *BRCA1/2* w zakresie wydłużania przeżycia bez progresji choroby i odsuwania w czasie kolejnych linii chemioterapii przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa [2, 4]. W przebiegu tych badań wykazano dobrą tolerancję leku: większość zdarzeń niepożądanych miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia, przejściowy charakter i nie wymagała przerywania leczenia. Ponadto wykazano brak niekorzystnego wpływu olaparybu na jakość życia warunkowaną stanem zdrowia, co pośrednio może świadczyć o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa tego leku [2, 4].

Wydaje się, że z uwagi na charakter leczenia podtrzymującego nasilenie objawów ubocznych będzie kluczowe w wyborze inhibitora PARP. Ze względu na podobny wpływ na wydłużenie czasu do progresji to właśnie profil bezpieczeństwa będzie kluczowy w wyborze leku. Na podstawie wyników dotychczas przeprowadzonych badań wydaje się, że olaparyb ma najbardziej korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z pozostałymi PARPi [7, 8].

Należy zwrócić uwagę na fakt, że po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu w rzeczywistej praktyce klinicznej obserwuje się mniejszą częstość zdarzeń niepożądanych w porównaniu z danymi z badań klinicznych. Sytuacja ta wynika z wymogów raportowania w badaniach klinicznych każdego epizodu danego zdarzenia niepożądanego, które może być rozciągnięte w czasie. Ponadto obowiązek raportowania zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych rozpoczyna się od momentu podpisania przez pacjenta świadomej zgody na udział w badaniu i dotyczy zarówno czasu, kiedy uczestnik badania jest poddawany leczeniu, jak i czasu, kiedy tej terapii nie otrzymuje, czyli czasu kwalifikacji do badania, okresu wypłukiwania leku z organizmu czy obserwacji po zakończeniu leczenia.

W celu uniknięcia kumulacji objawów niepożądanych zalecane jest rozpoczynanie leczenia olaparybem po wygaśnięciu działań niepożądanych związanych z wcześniejszą chemioterapią. Z obserwacji klinicznych autorów wynika, że optymalnym czasem na rozpoczęcie terapii podtrzymującej PARPi jest 6. tydzień od zakończenia chemioterapii. Na podstawie obserwacji autorów wydaje się, że jest to kluczowe w odniesieniu do tak częstych objawów ubocznych, jak nudności i wymioty, które w przypadku rozpoczynania terapii po okresie 6 tygodni prawie nie występują.

Ważną kwestią pozostaje aktywne monitorowanie działań niepożądanych w trakcie terapii olaparybem. Dzięki takiemu postępowaniu odpowiednio szybko można wprowadzić skuteczne środki zaradcze, które pozwolą chorym kontynuować leczenie i odnieść oczekiwane korzyści. W przypadku pojawienia się działań niepożądanych w pierwszej kolejności należy rozważyć przerwę w leczeniu. Decyzja dotycząca redukcji dawki olaparybu powinna być podjęta szczególnie rozważnie, gdyż ponowny powrót do dawki początkowej nie jest zalecany. W tym miejscu należy zwrócić uwagę, że błędem jest zarówno bezzasadna redukcja dawki lub przerwanie terapii, jak i kontynuacja leczenia wówczas, kiedy powinno być przerwane. Uważna obserwacja chorych i podejmowanie właściwych decyzji w przypadku wystąpienia objawów ubocznych może zapewnić pacjentkom długoterminową kontynuację leczenia.

Równocześnie autorzy sugerują wszystkim osobom stosującym olaparyb zgłaszanie obserwowanych objawów ubocznych zgodnie z polskim prawem, co zwiększy naszą wiedzę dotyczącą bezpieczeństwa terapii PARPi.

Piśmiennictwo

1. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med. 2012; 366(15): 1382–1392, doi: 10.1056/NEJMoa1105535, indexed in Pubmed: 22452356.
2. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2014; 15(8): 852–861, doi: 10.1016/s1470-2045(14)70228-1.
3. Basta A, Bidziński M, Bieńkiewicz A, et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. Curr Gynecol Oncol. 2017; 15(1): 5–23, doi: 10.15557/CGO.2017.0001.
4. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(9): 1274–1284, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2, indexed in Pubmed: 28754483.
5. Kaye S, Lubinski J, Matulonis U, et al. Phase II, Open-Label, Randomized, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Olaparib, a Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitor, and Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients WithBRCA1orBRCA2Mutations and Recurrent Ovarian Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2012; 30(4): 372–379, doi: 10.1200/jco.2011.36.9215.

6. Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. Lancet Oncol. 2014; 15(11): 1207–1214, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70391-2, indexed in Pubmed: 25218906.
7. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2016; 375(22): 2154–2164, doi: 10.1056/NEJMoa1611310, indexed in Pubmed: 27717299.
8. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017; 390(10106): 1949–1961, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6, indexed in Pubmed: 28916367.
9. Walsh CS. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. Gynecol Oncol. 2015; 137(2): 343–350, doi: 10.1016/j.ygyno.2015.02.017, indexed in Pubmed: 25725131.
10. Patel AG, Sarkaria JN, Kaufmann SH. Nonhomologous end joining drives poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor lethality in homologous recombination-deficient cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011; 108(8): 3406–3411, doi: 10.1073/pnas.1013715108, indexed in Pubmed: 21300883.
11. Scott CL, Swisher EM, Kaufmann SH. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: recent advances and future development. J Clin Oncol. 2015; 33(12): 1397–1406, doi: 10.1200/JCO.2014.58.8848, indexed in Pubmed: 25779564.
12. Dębska S, Kubicka J, Czyżykowski R et al. Inhibitory PARP – podstawy teoretyczne i zastosowanie kliniczne, Postepy Hig Med Dośw. (online), 2012; 66: 311–321, e-ISSN 1732–2693.
13. Kluzek K, Białkowska A, Koczorowska A et al. Inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) w terapii nowotworów z mutacjami BRCA1/2, Postepy Hig Med Dośw. (online), 2012; 66: 372-384, e-ISSN 1732-2693.
14. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. Br J Cancer. 2016; 115(11): 1313–1320, doi: 10.1038/bjc.2016.348, indexed in Pubmed: 27824811.
15. Mateo J, Moreno V, Gupta A, et al. An Adaptive Study to Determine the Optimal Dose of the Tablet Formulation of the PARP Inhibitor Olaparib. Target Oncol. 2016; 11(3): 401–415, doi: 10.1007/s11523-016-0435-8, indexed in Pubmed: 27169564.
16. https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
17. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016; 17(11): 1579–1589, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30376-X, indexed in Pubmed: 27617661.
18. https://www.pharmamedtechbi.com/~/media/Supporting%20Documents/The%20Pink%20Sheet%20DAILY/2014/June/olaparib_AC_AZ_brfg.pdf.
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161021136129//anx_136129_pl.pdf.
20. http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/.
21. http://onkologia-online.pl/upload/financing/b.80.pdf.
22. http://thelancet.com/cms/attachment/2102099709/2080169325//mmc1.pdf.
23. Moore KN, Monk BJ. Patient Counseling and Management of Symptoms During Olaparib Therapy for Recurrent Ovarian Cancer. Oncologist. 2016; 21(8): 954–963, doi: 10.1634/theoncologist.2015-0268, indexed in Pubmed: 27256873.
24. Friedlander M, Banerjee S, Mileshkin L, et al. Practical guidance on the use of olaparib capsules as maintenance therapy for women with BRCA mutations and platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Asia Pac J Clin Oncol. 2016; 12(4): 323–331, doi: 10.1111/ajco.12636, indexed in Pubmed: 27917619.
25. Sanchez RI, Wang RW, Newton DJ, et al. Cytochrome P450 3A4 is the major enzyme involved in the metabolism of the substance P receptor antagonist aprepitant. Drug Metab Dispos. 2004; 32(11): 1287–1292, doi: 10.1124/dmd.104.000216, indexed in Pubmed: 15304427.
26. http://onkologia zalecenia med pl/pdf/PTOK_2013_16_Leczenie%20wspomagajace_internet. 2014; 2015: pdf.
27. Buss T. Wybrane metody zwalczania zmęczenia w przebiegu choroby nowotworowej. Med Paliat Prakt 2008; 2, 4: 148–154, ISSN 1898–0678.
28. Cherny NI. Evaluation and management of treatment-related diarrhea in patients with advanced cancer: a review. J Pain Symptom Manage. 2008; 36(4): 413–423, doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.10.007, indexed in Pubmed: 18411014.