Produkt leczniczy **Zejula® (niraparyb)** w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny - analiza efektywności klinicznej

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Tel/Fax. +48 12 263 60 38

www.inar.pl

Kraków, kwiecień 2020



DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	**GSK Services Sp. z o. o.**	Ul. Rzymowskiego 53 02-697 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	**Instytut Arcana a Certara Company**	Ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	**Kwiecień 2020**	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

LISTA EKSPERTÓW KLINICZNYCH UDZIELAJĄCYCH KONSULTACJI W RAMACH ANALIZY

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę GSK Services Sp. z o. o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

SPIS TREŚCI

Streszczenie 8

1. Metodyka 16

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej 16
1.2. Pytanie kliniczne 17
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu 18
1.4. Metody identyfikacji badań 21
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych 21
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych 22
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych 23
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych 23
1.6. Ocena jakości danych 24
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna 24
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna 25
1.7. Analiza ilościowa 25
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej 25
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych 26
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych 26
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia" (ang. time-to-event) 26
1.8. Porównania pośrednie 27

2. Opublikowane przeglądy systematyczne 28

3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych 51

4. Analiza porównawcza efektywności klinicznej NIR vs PL w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej w podgrupie chorych bez stwierdzonej mutacji genów *BRCA1/2* 53

4.1. Skuteczność kliniczna 54
4.2. Bezpieczeństwo 61

5. Analiza porównawcza efektywności klinicznej NIR vs PL w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej w podgrupie chorych z mutacją genów *BRCA1/2* 77

5.1. Metodologia badań włączonych do porównania pośredniego 77
5.2. Opis populacji badań włączonych do porównania pośredniego 80
5.3. Opis interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego 82
5.4. Zestawienie punktów końcowych w badaniach włączonych do porównania pośredniego 84
5.5. Skuteczność kliniczna NIR vs PL – populacja pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej z mutacją genów BRCA1/2 85
5.6. Bezpieczeństwo NIR vs PL – populacja pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej ze stwierdzoną mutacją genów BRCA1/2 93
5.7. Wyniki porównania pośredniego – skuteczność kliniczna 102
5.8. Wyniki porównania pośredniego – bezpieczeństwo 104

6. Analiza efektywności praktycznej niraparybu 108

7. Poszerzona ocena profilu bezpieczeństwa niraparybu 110

7.1. Cel 110
7.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa 110
7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Zejula® 111
7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMiPB i WHO-UMC 113

7.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych niespełniających kryteriów PICOS włączenia do przeglądu 114

8. Ograniczenia 136

9. Dyskusja 138

9.1. Wyszukiwanie 138
9.2. Wybór komparatora 140
9.3. Wiarygodność zewnętrzna 141
9.4. Wiarygodność wewnętrzna 142
9.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami 143

10. Wnioski 144

10.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej 144
10.2. Wnioski z analizy efektywności praktycznej 150
10.3. Wnioski z poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa 151

11. Załączniki 153

12. Piśmiennictwo 209

13. Spis tabel 230

14. Spis wykresów 233

INDEKS SKRÓTÓW

IA	Klasyfikacja doniesień naukowych; metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
IB	Klasyfikacja doniesień naukowych; systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)
AESI	Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania (ang. *adverse event of special interest*)
ALAT	Aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine transaminase*)
AMSTAR	Skala do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych *(ang. A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews)*
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AspAT	Aminotransferaza asparaginowa (ang. *aspartate transaminase*)
BRCA	Gen podatności na raka piersi (ang. *breast cancer susceptibility gene*)
BRCAmut	Mutacja w obrębie genu *BRCA*
gBRCAmut	Mutacja dziedziczna (germinalna) w obrębie genu *BRCA* (ang. *germinal mutation*)
Non-gBRCAmut	Brak mutacji dziedzicznej w obrębie genu *BRCA*
sBRCAmut	Mutacja somatyczna w obrębie genu *BRCA* (ang. *somatic mutation*)
BRCAwt	Mutacja *BRCA* typu „dzikiego" rozumiana jako brak dziedzicznej lub somatycznej mutacji w genie *BRCA* (ang. *wild-type BRCA)*
CA 125	Antygen nowotworowy 125 (ang. *cancer antigen 125*)
CADTH	Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)*
CFI	Okres bez chemioterapii (ang.*chemotherapy-free interval*)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. *confidence interval*)
CR	Całkowita remisja choroby (ang. *complete response*)
CSR	*Clinical Study Report*
CTH	Chemioterapia
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)
ECOG	Skala sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group*
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EPAR	Sprawozdanie EMA (ang. *European Public Assessment Reports*)
EQ-5D	Kwestionariusz jakości życia (ang. *European Quality of Life–5 Dimensions*)
EQ-5D-5L	5-poziomowa wersja kwestionariusza EQ-5D
EQ-VAS	*European Quality of Life -Visual Analogue Scales*
FACT-O	Narzędzie do oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia (ang. *functional assessment of cancer therapy for ovarian cancer*)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*)
FE	Wpływ pokarmu na farmakokinetykę (ang. *food effect*)
FOSI	Narzędzie do oceny objawów choroby przez pacjentkę (ang. *FACT/NCCN Ovarian Symptom Index*)

G	Stopień histologicznej złośliwości nowotworu (ang. *grade*); stopnień zróżnicowania histologicznego
GCIG	*Gynecological Cancer Intergroup*
GCSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*)
HR	Hazard względny *(ang. hazard ratio)*
HRD	Niedobór homologicznej rekombinacji (ang. *homologous recombination deficiency*)
HRDneg	Negatywny wyniki testu HRD
HRDpos	Pozytywny wynik testu HRD
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*)
I	Interwencja
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – rewizja dziesiąta (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems*)
IRC	Niezależny Komitet Oceniający (ang. *Independent Review Committee*)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention-to-treat*)
IQR	Rozstęp międzykwartylowy (ang. *interquartile range*)
MedDRA	*The Medical Dictionary for Regulatory Activities*
mL	Mililitr
mies.	Miesiąc
nd.	Nie dotyczy
N	Liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych)
n	Liczba zdarzeń
NCI	*National Cancer Institute*
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii *(ang. National Institute for Health and Clinical Excellence)*
NIR	Niraparyb (produkt leczniczy Zejula®)
NNH	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby przyczynić się do wystąpienia dodatkowego negatywnego wyniku (ang. *Number needed to harm*)
NNT	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby zapobiec jednemu negatywnemu wynikowi (ang. *Number needed to treat*)
OLP	Olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®)
OR	Iloraz szans (ang. *odds ratio)*
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*)
OS	Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)
PARP	Polimeraza poli (ADP-rybozy)
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression free survival*)
PFS2	Przeżycie bez progresji choroby po pierwszej kolejnej terapii (ang. *progression-free survival 2*)
PL	Placebo
PLT-CTH	Chemioterapia z zastosowaniem pochodnych platyny
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*)
PRAC	*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*
PROs	Efekty zdrowotne oceniane przez pacjentów (ang. *Patient-Reported Outcomes*)

PSUR	Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. *Periodic Safety Update Report*)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. *Randomized Controlled Trial*)
RWE	Badanie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *Real World Evidence*)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *Serious Adverse Event*)
SD	Odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
RECIST	*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*
TEAE	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia *(ang. Treatment-Emergent Adverse Event)*
TFST	Czas do pierwszej kolejnej terapii (ang. *time to first subsequent therapy*)
TK	Tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*)
TOX	Czas trwania toksyczności leczenia (ang. *time with toxicity*)
TSST	Czas do drugiej kolejnej terapii (ang. *time to second subsequent therapy*)
TTP	Czas do progresji choroby (ang. *time to progression*)
TWiST	Czas bez objawów choroby i toksyczności leczenia (ang. *time without symptoms and toxicity*)
ww.	Wyżej wymienione
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)
WHO-UMC	*WHO Uppsala Monitoring Centre*

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Zejula® (substancja czynna: niraparyb) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie chemioterapii.

Populacja docelowa we wniosku o refundację produktu leczniczego Zejula® jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz proponowanym Programem Lekowym „*Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)*" [15].

Komparatorem dla produktu leczniczego Zejula® (niraparyb) jest: monoterapia podtrzymująca olaparybem w postaci kapsułek (produkt leczniczy Lynparza®) dla podgrupy chorych z mutacją genów *BRCA1/2* oraz postępowanie polegające na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i/lub podawaniu placebo dla podgrupy chorych bez stwierdzonej mutacji genów *BRCA1/2* (na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego, APD).

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza kliniczna została poprzedzona Analizą Problemu Decyzyjnego przedstawioną w osobnym dokumencie [6].

Systematyczne wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 23-25.03.2020 r. w bazach medycznych: MEDLINE (przez *PubMed*); EMBASE (przez *Ovid*) oraz *Cochrane Library*. Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak: rejestry badań klinicznych przez *ClinicalTrials.gov* oraz *EU Clinical Trials Register*, odniesienia bibliograficznie zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych.

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (ang. *evidence-based medicine*). W celu przeprowadzenia porównania pośredniego wykorzystano metodę Buchera. Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa obejmowała identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Centrum Monitorującego Uppsala (WHO-UMC).

Analiza efektywności klinicznej niraparybu przeprowadzona została w oparciu o:

- **porównanie bezpośrednie z postępowaniem polegającym na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i podawaniu placebo w przypadku podgrupy chorych bez stwierdzonej mutacji genów *BRCA1/2* (badanie *NOVA*);**
- **porównanie pośrednie z olaparybem przez wspólną grupę referencyjną (PL) w przypadku podgrupy chorych z mutacją genów *BRCA1/2* (badanie *NOVA* dla niraparybu oraz *STUDY 19* dla olaparybu).**

Pod względem metodologicznym badanie *NOVA* reprezentuje **najwyższy poziom dowodów naukowych** w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją - podtyp IIA wg wytycznych HTA). Badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie przewagi niraparybu nad interwencją kontrolną (placebo) – hipoteza *superiority*, a **uzyskane wyniki stanowiły podstawę dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Zejula® na terytorium Unii Europejskiej.**

Wyniki analizy głównej

Analiza efektywności klinicznej: porównanie bezpośrednie (niraparyb vs placebo) dla podgrupy chorych bez stwierdzonej mutacji genów *BRCA1/2*

Analizę efektywności klinicznej niraparybu w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej bez stwierdzonej mutacji w genach *BRCA1/2* przeprowadzono w oparciu o porównanie bezpośrednie interwencji ocenianej (niraparyb) z postępowaniem polegającym na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i podawaniu placebo na podstawie badania *NOVA*. Wynika to z faktu, iż obecnie te pacjentki nie mają dostępnej żadnej opcji terapeutycznej na tym etapie leczenia.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

W populacji *non-gBRCAmut* mediana PFS **wśród pacjentów stosujących NIR była ponad 2-krotnie dłuższa niż mediana PFS u pacjentów stosujących PL (odpowiednio 9,3 mies. vs 3,9 mies., różnica mediany PFS o 5,4 miesiąca).** Zastosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z *non-gBRCAmut* w porównaniu z placebo pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika o 55%; HR=0,45 (95% CI: 0,34; 0,61).

W badaniu *NOVA* przeprowadzono również analizę **dla podgrupy pacjentek z *BRCAwt*,** u których zastosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika w porównaniu z placebo o 62%; HR=0,38 (95% CI: 0,23; 0,63), (**mediana PFS 9,3 mies. vs 3,7 mies., różnica mediany PFS o 5,6 miesiąca).**

Zmiany czasu do progresji grupy pacjentek leczonych niraparybem w porównaniu z grupą placebo

		grupa pacjentek *non-gBRCAmut*	grupa pacjentek *BRCAwt*
Mediana PFS	niraparyb	9,3 miesiąca	9,3 miesiąca
	placebo	3,9 miesiąca	3,7 miesiąca
Różnica mediany PFS		5,4 miesiąca	5,6 miesiąca

Chemioterapia negatywnie wpływa na jakość życia pacjentek dlatego niezwykle istotna jest możliwość wydłużenia czasu do kolejnych terapii przy zastosowaniu leczenia podtrzymującego. **Analiza wyników badania *NOVA* wykazała, iż stosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym wśród pacjentek z grupy *non-gBRCAmut* pozwala na:**

- **istotne odsunięcie w czasie pierwszej kolejnej terapii (TFST),**
- **istotnie wydłuża medianę czasu bez konieczności wdrożenia chemioterapii (CFI).**

Czas do pierwszej kolejnej terapii oraz okres bez chemioterapii odzwierciedla okres, w którym pacjentki przyjmujące niraparyb odnotowują korzyść kliniczną w postaci poprawy lub braku pogorszenia jakości życia oraz unikają toksycznego wpływu chemioterapii. **Wdrożenie leczenia podtrzymującego niraparybem powoduje zatem wydłużenie czasu do podjęcia kolejnej chemioterapii, a tym samym pozwala dłużej utrzymać pacjentki w lepszej kondycji / lepszej jakości życia** (wydłuża czas, w którym pacjentki nie odnotowują pogorszenia jakości życia).

Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST)

Mediana TFST wyniosła 11,8 miesięcy w grupie niraparybu oraz 7,2 miesięcy w grupie pacjentek otrzymujących placebo (możliwość odroczenia pierwszej kolejnej terapii o 4,6 miesiąca). Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z grupy *non-gBRCAmut* niraparybu pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka konieczności podjęcia pierwszej kolejnej linii terapii raka jajnika w porównaniu z grupą placebo o 45% [HR=0,55 (95% CI: 0,41; 0,72)].

Czas bez konieczności wdrożenia chemioterapii (CFI)

Mediana czasu bez konieczności wdrożenia chemioterapii w grupie pacjentek *non-gBRCAmut* leczonych niraparybem wynosiła 12,7 miesięcy, a w grupie pacjentek otrzymujących placebo wynosiła 8,6 miesięcy (odroczenia terapii przeciwnowotworowej o 4,1 miesiąca). Wartość HR wynosiła 0,50 (95% CI: 0,37; 0,67). **Leczenie niraparybem pozwoliło na istotne zmniejszenie konieczności wprowadzenia kolejnej (linii) chemioterapii o 50% w porównaniu z placebo.**

Pacjentki z grupy *non-gBRCAmut*			
		niraparyb	**placebo**
Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST)	mediana	11,8 miesięcy	7,2 miesięcy
	różnica median	**4,6 miesięcy**	
Czas bez konieczności wdrożenia terapii (CFI)	mediana	12,7 miesięcy	8,6 miesięcy
	różnica median	**4,1 miesięcy**	

Redukcja ryzyka progresji lub zgonu

Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z grupy *non-gBRCAmut* niraparybu w porównaniu z grupą placebo pozwoliło na **istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu z powodu raka jajnika po pierwszej kolejnej terapii.** HR wyniósł 0,69 (95% CI: 0,49; 0,96). Nie odnotowano wystąpienia zgonu podczas stosowania niraparybu. **Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z grupy *non-gBRCAmut* niraparybu w porównaniu z grupą placebo pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu z powodu raka jajnika po pierwszej kolejnej terapii o 31%.**

Całkowite przeżycie (OS)

W badaniu *NOVA* w populacji *non-gBRCAmut* **w momencie odcięcia danych *cut-off* dla analizy pierwszorzędowego punktu końcowego PFS, dane dla OS były jeszcze niedojrzałe**, a zatem poniższe wnioskowanie powinno zostać zweryfikowane po osiągnięciu dojrzałości danych. Analiza przeżycia całkowitego nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie redukcji ryzyka zgonu (mediana OS nie została osiągnięta). Wartość HR wynosiła 0,74 (95% CI: 0,45; 1,20).

Efekty zdrowotne zorientowane na pacjenta

Pacjentki otrzymujące niraparyb jako leczenie podtrzymujące nie uzyskały pogorszenia jakości życia, pomimo iż nieodzownym elementem terapii onkologicznych jest zwykle ich negatywny wpływ na jakość życia pacjentów. W badaniu *NOVA* oceniano ponadto efekty zdrowotne zorientowane na pacjenta (PROs). Wyniki oceniane na podstawie kwestionariuszy FOSI i EQ-5D-5L wskazują, że pacjentki w grupie leczonej niraparybem nie zgłaszały istotnych różnic pod względem parametrów oceny jakości życia w porównaniu z pacjentkami z grupy otrzymującej placebo. U pacjentek otrzymujących niraparyb nie stwierdzono pogorszenia jakości życia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Ocena bezpieczeństwa

- Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla porównania niraparyb vs placebo w populacji *non-gBRCAmut* wykazała, iż **pacjentki stosujące niraparyb istotnie statystycznie rzadziej przerywały leczenie ogółem oraz z powodu progresji choroby w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo**.
- Wyniki dla populacji *non-gBRCAmut* zostały zaczerpnięte z publikacji *Matulonis 2019* [26]. **Analiza statystyczna dla populacji *non-gBRCAmut* wykazała, iż stosowanie niraparybu w porównaniu z placebo wiąże się z istotnie większą szansą wystąpienia zmęczenia, nudności oraz nadciśnienia ≥2 stopnia nasilenia. W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych ≥2 stopnia nasilenia[1] odnotowanych dla populacji *non-gBRCAmut* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania.**
- W ogólnej populacji pacjentek istotnie częściej w grupie chorych leczonych niraparybem rejestrowano przerwanie leczenia z powodu AEs, TEAEs ogółem, TEAEs związane z leczeniem, TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE, związane z leczeniem TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE, ciężkie TEAEs ogółem, ciężkie TEAEs związane z leczeniem, TEAE prowadzące do czasowego zaprzestania leczenia, TEAE prowadzące do redukcji dawki, TEAE prowadzące do przerwania leczenia oraz TEAE prowadzące do zgonu.
- **Podczas leczenia niraparybem nie odnotowano wystąpienia żadnego przypadku zgonu.**

[1] Zaparć, bólu głowy, wymioty, bólu brzucha, zakażenia dróg moczowych, niestrawności, bólu pleców, duszności, zmniejszenia apetytu, biegunki, bólu stawów, bezsenności, zapalenia nosogardzieli, wzdęcia, zawrotów głowy, kaszlu, bólu mięśni, kołatania serca.

Należy podkreślić, iż częstość występowania anemii, neutropenii, trombocytopenii, nudności oraz wymiotów była najwyższa w pierwszym miesiącu trwania badania *NOVA*. Autorzy badania *NOVA* wykazali, że toksyczność hematologiczna (anemia, trombocytopenia oraz neutropenia ogółem oraz ≥3 stopnia nasilenia) nie posiada istotnego negatywnego wpływu na jakość życia pacjentek z *non-gBRCAmut*, uwzględniając skalę FOSI, EQ-5D-5L oraz EQ-VAS. Zastosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z *non-gBRCAmut* pozwoliło ponadto na wydłużenie okresu bez objawów choroby i toksyczności leczenia (ang. *time without symptoms and toxicity*, TWiST) o 1,34 lat w porównaniu z placebo. Pacjentki otrzymujące niraparyb w ramach badania *NOVA* spędziły więcej czasu w stanie bez objawów choroby oraz toksyczności leczenia w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi placebo (**odpowiednio 2,46 lat vs 1,12 lat**).

Analiza efektywności klinicznej: porównanie bezpośrednie (niraparyb vs placebo) dla podgrupy chorych z mutacją genów *BRCA1/2*

Analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa ocenianej interwencji poszerzono o dane z zakresu punktów końcowych nieujętych w ramach porównania pośredniego, które pochodzą z badania włączonego do analizy głównej niniejszego przeglądu po stronie niraparybu, tj. *NOVA* (niraparyb vs placebo). Analizę skuteczności klinicznej dotyczącej porównania NIR vs PL przeprowadzono w populacji pacjentek *gBRCAmut* (jeśli było to możliwe w populacji *gBRCAmut + sBRCAmut*), pominięto natomiast wyniki dotyczące populacji ogólnej przedstawione powyżej.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)

W populacji *gBRCAmut* mediana **PFS wśród pacjentów stosujących NIR była prawie 4-krotnie dłuższa niż mediana PFS u pacjentów stosujących PL (odpowiednio 21,0 mies. vs 5,5 mies., różnica mediany PFS o 15,5 miesiąca).** Zastosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z *gBRCAmut* w porównaniu z placebo pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika o 73%; HR=0,27 (95% CI: 0,17; 0,41).

W badaniu *NOVA* przeprowadzono również analizę **dla podgrupy** *gBRCAmut + sBRCAmut,* u których zastosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika w porównaniu z placebo o 74%; HR=0,26 (95% CI: 0,18; 0,39), **(mediana PFS 20,9 mies. vs 5,7 mies., różnica mediany PFS o 15,2 miesiąca).**

Zmiany czasu do progresji grupy pacjentek leczonych niraparybem w porównaniu z grupą placebo

		grupa pacjentek *gBRCAmut*	**grupa pacjentek *gBRCAmut + sBRCAmut***
Mediana PFS	niraparyb	21,0 miesięcy	20,9 miesięcy
	placebo	5,5 miesiąca	5,7 miesiąca
	Różnica mediany PFS	15,5 miesięcy	15,2 miesięcy

Wdrożenie chemioterapii w przypadku nawrotu choroby wpływa negatywnie na jakość życia pacjentek [36]. Nadrzędną wartością jest zatem możliwość wydłużenia czasu do kolejnych terapii poprzez zastosowanie leczenia podtrzymującego. **Analiza wyników badania *NOVA* wykazała, iż stosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym wśród pacjentek z grupy *gBRCAmut* pozwala na:**

- **istotne odsunięcie w czasie pierwszej kolejnej terapii (TFST),**
- **istotnie wydłuża medianę czasu bez konieczności wdrożenia chemioterapii (CFI).**

Terapia podtrzymująca niraparybem powoduje istotne odsunięcie w czasie konieczności podjęcia kolejnej chemioterapii, dając pajentkom możliwość utrzymania lepszej jakości życia w dłuższym okresie czasu. **Wydłużenie TFST oraz CFI stanowi zatem istotną korzyść z perspektywy pacjenta.**

Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST)

Mediana TFST wyniosła 21,0 miesięcy w grupie niraparybu oraz 8,4 miesięcy w grupie pacjentek otrzymujących placebo (możliwość odroczenia pierwszej kolejnej terapii o 12,6 miesiąca). Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z grupy *gBRCAmut* niraparybu pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka konieczności podjęcia pierwszej kolejnej linii terapii raka jajnika w porównaniu z grupą placebo o 69% [HR=0,31 (95% CI: 0,21; 0,48)].

Czas bez konieczności wdrożenia chemioterapii (CFI)

Mediana czasu bez konieczności wdrożenia chemioterapii w grupie pacjentek *gBRCAmut* leczonych niraparybem wynosiła 22,8 miesięcy, a w grupie pacjentek otrzymujących placebo wynosiła 9,4 miesięcy (odroczenia terapii przeciwnowotworowej o 13,4 miesiąca). Wartość HR wynosiła 0,26 (95% CI: 0,17; 0,41). **Leczenie niraparybem pozwoliło na istotne zmniejszenie konieczności wprowadzenia kolejnej (linii) chemioterapii o 74% w porównaniu z placebo.**

Pacjentki z grupy *gBRCAmut*

		niraparyb	**placebo**
Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST)	mediana	21,0 miesięcy	8,4 miesięcy
	różnica median	**12,6 miesięcy**	
Czas bez konieczności wdrożenia terapii (CFI)	mediana	22,8 miesięcy	9,4 miesięcy
	różnica median	**13,4 miesięcy**	

Redukcja ryzyka progresji lub zgonu

Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z grupy *gBRCAmut* niraparybu w porównaniu z grupą placebo pozwoliło na **istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu z powodu raka jajnika po pierwszej kolejnej terapii.** HR wyniósł 0,48 (95% CI: 0,28; 0,82). Nie odnotowano wystąpienia zgonu podczas stosowania niraparybu. **Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z grupy *gBRCAmut* niraparybu w porównaniu z grupą placebo pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu z powodu raka jajnika po pierwszej kolejnej terapii o 52%.**

Całkowite przeżycie (OS)

W badaniu *NOVA* w populacji *gBRCAmut* **w momencie odcięcia danych *cut-off* dla analizy pierwszorzędowego punktu końcowego PFS, dane dla OS były jeszcze niedojrzałe.** W związku z tym, poniższe wnioskowanie powinno zostać zweryfikowane po osiągnięciu dojrzałości danych. Analiza przeżycia całkowitego nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie redukcji ryzyka zgonu (mediana OS nie została osiągnięta). Wartość HR wynosiła 0,91 (95% CI: 0,36; 2,28).

Efekty zdrowotne zorientowane na pacjenta

Zastosowana terapia podtrzymująca niraparybem u pacjentek z grupy *gBRCAmut* nie wpłynęła na pogorszenie ich jakości życia, pomimo że negatywny wpływ na jakość życia stanowi zwykle nieodzowny element terapii onkologicznej. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentkami leczonymi niraparybem, a chorymi otrzymującymi placebo w zakresie wszystkich parametrów zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (FOSI, EQ-5D-5L). Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istotnego wpływu zastosowanego leczenia na jakość życia. Zważywszy, że w badaniu *NOVA* porównywano aktywne leczenie przeciwnowotworowe (niraparyb) z obserwacją (placebo), to brak wpływu leczenia niraparybem na pogorszenie jakości życia można uznać za korzyść szczególnie biorąc pod uwagę perspektywę pacjentek.

Ocena bezpieczeństwa

- Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla porównania niraparyb vs placebo w populacji *gBRCAmut* wykazała, iż **pacjentki stosujące niraparyb istotnie statystycznie rzadziej przerywały leczenie ogółem oraz z powodu progresji choroby w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo**.
- Na podstawie wyników przedstawionych w publikacji *Matulonis 2019* [26] przeprowadzono **analizę statystyczną dla populacji *gBRCAmut*, która wykazała, iż stosowanie niraparybu w porównaniu z placebo wiąże się z istotnie większą szansą wystąpienia zmęczenia, nudności, nadciśnienia oraz zaparć ≥2 stopnia nasilenia. W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych ≥2 stopnia nasilenia[2] odnotowanych w populacji pacjentów z *gBRCAmut* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania.**
- **Podczas leczenia niraparybem nie odnotowano wystąpienia żadnego przypadku zgonu.**

[2] Bólu głowy, wymioty, bólu brzucha, zakażenia dróg moczowych, niestrawności, bólu pleców, duszności, zmniejszenia apetytu, biegunki, bólu stawów, bezsenności, zapalenia nosogardzieli, wzdęcia, zawrotów głowy, kaszlu, bólu mięśni, kołatania serca..

Częstość występowania anemii, neutropenii, trombocytopenii, nudności oraz wymiotów była najwyższa w pierwszym miesiącu trwania badania *NOVA*. Wykazano, że toksyczność hematologiczna (anemia, trombocytopenia oraz neutropenia ogółem oraz ≥3 stopnia nasilenia) nie posiada istotnego negatywnego wpływu na jakość życia pacjentek z *non-gBRCAmut*, uwzględniając skalę FOSI, EQ-5D-5L oraz EQ-VAS. Zastosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z *gBRCAmut* wpływa na wydłużenie czasu bez objawów choroby i toksyczności leczenia (TWiST) o prawie 3 lata w porównaniu z placebo. Pacjentki otrzymujące niraparyb w ramach badania *NOVA* spędziły więcej czasu w stanie bez objawów choroby oraz toksyczności leczenia w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi placebo (**odpowiednio 3,83 lat vs 0,88 lat**).

Analiza efektywności klinicznej: porównanie pośrednie dla podgrupy chorych z mutacją genów *BRCA1/2* (badanie *NOVA* dla niraparybu oraz *STUDY 19* dla olaparybu)

Analizę efektywności klinicznej niraparybu w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej ze stwierdzoną mutacją w genie *BRCA* przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie interwencji ocenianej (niraparyb) z olaparybem przez wspólną grupę referencyjną, czyli placebo (PL) na podstawie danych z badań: *NOVA* (NIR vs PL) oraz *STUDY 19* (OLP vs PL).

Porównanie pośrednie NIR vs OLP we wnioskowanej populacji pacjentek z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, którego kalkulacje oparto o wyniki pochodzące z prób klinicznych *NOVA* (niraparyb) oraz *STUDY 19* (olaparyb) wykazało brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie analizowanych punktów końcowych:

- **czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) w każdej z analizowanych populacji,**
- **czas do pierwszej terapii (TFST),**
- **przeżycie całkowite (OS).**

Ocena profilu bezpieczeństwa

W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa porównanie pośrednie zostało przeprowadzone dla kluczowych punktów końcowych pozwalających wnioskować o bezpieczeństwie porównywanych interwencji:

- przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby);
- zdarzenia niepożądane ogółem, AEs związane z leczeniem, ciężkie AEs ogółem;
- poszczególne zdarzenia niepożądane w 1-4 stopniu nasilenia oraz ≥3 stopnia nasilenia.

Analiza pośrednia dla porównania NIR vs OLP wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w punktach końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa poza jednym. Wykazano znamiennie statystyczną różnicę na korzyść interwencji alternatywnej, w zakresie parametru oceny bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

Mając na uwadze istotę oceny bezpieczeństwa zastosowanego leczenia, najwyższą wagę mają parametry kluczowe z punktu widzenia zarówno pacjenta jak i obiektywnej analizy tolerancji leczenia. Decydujący jest zatem brak różnic w zakresie częstości wystąpienia takich efektów jak:

- **zdarzenia niepożądane ogółem,**
- **ciężkie zdarzenia niepożądane,**
- **przerwanie leczenia z powodu AEs,**
- **przerwania leczenia z powodu progresji choroby,**
- **przerwania leczenia ogółem.**

Wyniki analizy efektywności praktycznej

W ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy zidentyfikowano 1 badanie oceniające efektywność praktyczną stosowania niraparybu w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej: badanie *Gallagher 2019*.

Produkt leczniczy Zejula® (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. high grade) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny - analiza kliniczna

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w badaniu klinicznym była niższa wśród pacjentów rozpoczynających leczenie niraparybem w dawce 200 mg/dzień w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w porównaniu do pacjentów rozpoczynających leczenie niraparybem w dawce 300 mg/dzień w badaniu *NOVA*.

Wyniki poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Poszerzona ocena bezpieczeństwa, przeprowadzona na podstawie badań klinicznych niespełniających kryteriów PICOS włączenia do przeglądu systematycznego wykazała, iż profil bezpieczeństwa niraparybu jest zbliżony ze znanym profilem bezpieczeństwa inhibitorów PARP. Nie zaobserwowano nowych danych na temat bezpieczeństwa.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w czasie leczenia były zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaparcia) oraz zdarzenia o charakterze hematologicznym (niedokrwistość, trombocytopenia). **Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*) prowadziły często do zmniejszenia dawki lub przerwania podawania leku najczęściej tylko na jeden cykl lub przerwania podawania leku na okres krótszy niż 28 dni (przerwa maksymalnie 28 dni).**

- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, stosowanie produktu leczniczego Zejula® w monoterapii wiązało się z bardzo częstym lub częstym występowaniem zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz zaburzeń krwi i układu chłonnego. **Zdarzenia te miały zasadniczo niewielkie nasilenie i miały przemijający charakter. Przerwa w terapii lub zmniejszenie dawki są skuteczne w zmniejszeniu częstości tych zdarzeń.**
- W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono dokument, w którym uwzględniono wnioski z raportu PSUR za okres od 25-03-2018 do 25-09-2018. Komitet PRAC stwierdził, że „*gorączkę neutropeniczną*" należy dodać do ChPL jako nowe działanie niepożądane leku występujące z częstotliwością „*niezbyt często*".
- Na stronie FDA nie zidentyfikowano alertów bezpieczeństwa (brak nowych informacji dotyczących działań niepożądanych) dotyczących monoterapii podtrzymującej produktem leczniczym Zejula® stosowanym w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem.
- Na stronie URPLWMiPB oraz WHO-UMC nie znaleziono żadnych informacji dotyczących produktu leczniczego Zejula®.
- **Subanaliza danych z kluczowego badania *NOVA* wykazała, że modyfikacja dawki znacznie zmniejsza częstość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia.**
- Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w czasie leczenia były zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaparcia) oraz zdarzenia o charakterze hematologicznym (niedokrwistość, trombocytopenia).
- **Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby nie wykazała różnic pomiędzy pacjentami, u których dawka została zmniejszona do 200 lub 100 mg i którzy pozostali przy początkowej dawce 300 mg. Modyfikacja ta zapewnia zindywidualizowaną dawkę dla pacjenta, ograniczając częstość zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia bez wpływu na skuteczności leczenia.** Przedstawione wnioskowanie pochodzi z retrospektywnej analizy do badania *NOVA – Berek 2018*.
- **Należy zaznaczyć, iż nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Wykazano brak wpływu niraparybu na wydłużenie odcinka QT.**
- **Istotne jest, że w przygotowanym przez *NICE* dokumencie eksperci kliniczni oraz pacjenci podkreślają, iż niraparyb jest wyjątkowo dobrze tolerowany oraz cechuje się krótkotrwałymi, poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi. Większość hematologicznych zdarzeń niepożądanych zostało zidentyfikowanych na podstawie rutynowych badań krwi, natomiast pacjenci nie byli ich świadomi.**

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa (zarówno oparta na badaniach klinicznych, jak i poszerzona) potwierdziła, że monoterapia podtrzymująca produktem leczniczym Zejula® we wnioskowanym wskazaniu wykazała jego akceptowalny poziom.

Wnioski końcowe

Wyniki analizy efektywności klinicznej wskazują, że leczenie podtrzymujące produktem Zejula® **jest terapią skuteczniejszą w porównaniu z postępowaniem polegającym na obserwacji pacjentek**, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i/lub podawaniu placebo w populacji dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie chemioterapii. **Przewaga NIR nad PL została wykazana niezależnie od statusu mutacji w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2***.

Korzyść kliniczna uzyskiwana w populacji docelowej w wyniku leczenia niraparybem, w postaci statystycznie istotnego wydłużenia przeżycia bez progresji choroby, odsunięcia w czasie pierwszej kolejnej chemioterapii oraz wydłużenia czasu bez konieczności wdrożenia chemioterapii przewyższa znacznie niedogodności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych podczas przyjmowania leku, szczególnie wobec braku alternatywy terapeutycznej w podgrupie chorych bez stwierdzonej mutacji genów *BRCA1/2.*

Wyniki analizy efektywności klinicznej w oparciu o porównanie pośrednie wskazują, że monoterapia podtrzymująca produktem Zejula® w porównaniu z olaparybem posiada **porównywalną skuteczność oraz zbliżony profil bezpieczeństwa** we wnioskowanej populacji pacjentek **z mutacją w genie *BRCA1 i/lub BRCA2***.

Oceniana interwencja jest terapią bezpieczną oraz dobrze tolerowaną. Poddające się kontroli i leczeniu zdarzenia niepożądane miały najczęściej przemijający charakter. **Zastosowana redukcja dawki (NIR 200 mg) nie wpływa na skuteczność leczenia, natomiast zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych** (*Berek 2018*).

Przedstawione wyniki wskazują, iż terapia celowana niraparybem finansowana w ramach proponowanego Programu Lekowego może istotnie przyczynić się do zatrzymania choroby lub opóźnienia jej rozwoju.
Fakt ten ma kluczowe znaczenie, w przypadku populacji pacjentek bez stwierdzonej mutacji genów *BRCA1/2*, która jest aktualnie pozbawiona dostępu do aktywnego leczenia. Dla tej grupy pacjentów produkt leczniczy Zejula® będzie jedyną opcją terapeutyczną w walce z chorobą.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania") [3, 4]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [5];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:

(P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;

(I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);

(C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki");

(O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);

(S – *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [6].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;

- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (ang. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, z uwagi na niemożność przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (brak badań RCT dla komparatorów).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [7].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Zejula® (niraparyb) stosowanego w monoterapii podtrzymującej dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie chemioterapii z:

- olaparybem w postaci kapsułek (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanym w monoterapii podtrzymującej w przypadku podgrupy chorych z mutacją genów *BRCA1/2;*
- z postępowaniem polegającym na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i/lub podawaniu placebo w przypadku podgrupy chorych bez stwierdzonej mutacji genów *BRCA1/2*.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *GSK Services Sp. z o.o.*

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu dla analizowanej interwencji (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorosłe pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie chemioterapii. Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego Programu Lekowego [15].	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Leczenie podtrzymujące niraparybem w monoterapii, doustnie, w dawkach zgodnych z ChPL dla produktu leczniczego Zejula® (trzy kapsułki twarde 100 mg raz na dobę: całkowita dawka dobowa wynosi 300 mg). Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	▪ **Obserwacja** („*watch and wait*", „*routine surveillance*"), czyli postępowanie polegające na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i/lub podawaniu placebo - w przypadku podgrupy chorych bez stwierdzonej mutacji genów *BRCA1/2*. ▪ **Leczenie podtrzymujące olaparybem** w monoterapii, doustnie w dawkach zgodnych z ChPL dla produktu leczniczego Lynparza® (50 mg, kapsułki twarde) - w przypadku podgrupy chorych z mutacją genów *BRCA1/2*.	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Wyniki	<u>Skuteczność:</u> ▪ Przeżycie bez progresji choroby (PFS), ▪ Przeżycie całkowite (OS), ▪ Okres bez chemioterapii (CFI), ▪ Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST), ▪ Jakość życia w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ▪ Efekty zdrowotne oceniane przez pacjenta (PRO), ocena objawów choroby według kwestionariusza FOSI. <u>Bezpieczeństwo:</u> ▪ Przerwanie leczenia/udziału w badaniu; ▪ Zdarzenia niepożądane ogółem; ▪ Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu toksyczności; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane; ▪ Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku, ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych, raportowane w badaniach.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Typ badań	• Pierwotne badania z randomizacją (RCT)	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
	Opublikowane przeglądy systematyczne w ramach przeglądu badań wtórnych. W ramach analiz dodatkowych (dodatkowa ocena bezpieczeństwa) uwzględniono prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.	
Status publikacji	▪ Publikacja w języku polskim lub angielskim; ▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej^	Inne

^Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienie konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) doniesienie konferencyjne nie będą włączane.

W przypadku podgrupy chorych z mutacją genów *BRCA1/2* w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań porównujących efektywność kliniczną niraparybu względem olaparybu (kapsułki twarde). Konieczne było zatem, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań[3] [4], przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla interwencji alternatywnej, celem przeprowadzenia porównania efektów klinicznych obu interwencji.

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej dla komparatora (populacja pacjentek z mutacją genów *BRCA1/2*) zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (zgodnie z PICOS)^

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja^	Dorosłe pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, <u>z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*</u> (dziedziczną i/lub somatyczną), po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie chemioterapii.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Leczenie podtrzymujące olaparybem w monoterapii, doustnie w dawkach zgodnych z ChPL dla produktu leczniczego Lynparza® (50 mg, kapsułki twarde).	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Obserwacja +/- placebo (brak aktywnego leczenia podtrzymującego)*	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Wyniki	<u>Skuteczność:</u> ▪ Przeżycie bez progresji choroby (PFS), ▪ Przeżycie całkowite (OS), ▪ Okres bez chemioterapii (CFI), ▪ Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST), ▪ Jakość życia w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ▪ Efekty zdrowotne oceniane przez pacjenta (PRO), ocena objawów choroby według kwestionariusza FOSI.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

[3] tj. w celu przedstawienia porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – nierefundowaną lub z naturalnym przebiegiem choroby

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	Bezpieczeństwo: ▪ Przerwanie leczenia/udziału w badaniu; ▪ Zdarzenia niepożądane ogółem; ▪ Zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu toksyczności; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane; ▪ Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leku, ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych, raportowane w badaniach.	
Typ badań	Pierwotne badania z randomizacją (RCT)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Status publikacji	Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej**, w języku polskim lub angielskim	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia

*Brak leczenia, czyli postępowanie polegające na obserwacji pacjentów, bez aktywnego leczenia podtrzymującego oraz podawaniu placebo); ^ dopuszczono możliwość złagodzenia kryteriów włączenia w zakresie zdefiniowanych cech populacji, w przypadku braku wyników efektywności klinicznej dla wskazanej grupy chorych; **w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienie konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej:

- **Przegląd badań wtórnych** (Rozdział 2) opublikowane w postaci pełnotekstowej przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla co najmniej populacji i wnioskowanej interwencji[4].
- **Poszerzona analiza efektywności praktycznej** dla niraparybu (odnalezione na drodze systematycznego wyszukiwania dowodów naukowych dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, badania obserwacyjne IV fazy);
- **Poszerzona analiza bezpieczeństwa:**
  - Profil bezpieczeństwa wg ChPL;
  - Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLWMiPB, EMA, FDA itp.;
  - Opublikowane badania RCT lub nRCT – odnalezione na drodze systematycznego wyszukiwania dowodów naukowych, wykluczone z analizy głównej, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym;
  - Wyniki badań randomizowanych dla szerszej populacji niż wnioskowana – opcjonalnie do włączenia jako źródło dodatkowych danych.

[4] Ze względu na fakt, iż produkt leczniczy Zejula® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej stosunkowo niedawno czyli w dniu 16 listopada 2017 roku zdecydowano o wprowadzeniu limitu czasowego – w analizie uwzględniono przeglądy opublikowane w latach 2017-2020.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano niraparyb w stosowany leczeniu podtrzymującym w populacji pacjentek z rakiem jajnika.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - *Medline* przez *PubMed*;
  - *EMBASE* przez *Ovid*;
  - *Cochrane Library* – bazy *Cochrane Reviews, Other Reviews* oraz *Technology Assessment.*

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach Medline (przez *PubMed*), EMBASE (przez *Ovid*) oraz *Cochrane* zamieszczono w Załączniku 11.1.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniach 23-25.03.2020 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*").

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [redacted] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej [redacted]

Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 15 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia.

Podczas selekcji zastosowano kryterium czasowe: zdecydowano o włączeniu przeglądów opublikowanych w przedziale czasowym: 2017-2020 r, dostępnych w postaci pełnotekstowej.

Odnalezione przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO zostaną przedstawione w rozdziale „Opublikowane przeglądy systematyczne" do niniejszego dokumentu.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i EMTREE (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

a) elektroniczne bazy danych:
   - *Medline* przez *PubMed*;
   - *Cochrane Library* (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
   - *EMBASE* przez *Ovid*;

b) rejestry badań klinicznych:
   - *http://www.clinicaltrials.gov*
   - *http://www.clinicaltrialsregister.eu.*

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [redacted] a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej - [redacted].

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniach 23-25.03.2020 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*").

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w Załącznikach: 11.1 oraz 11.2.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (JJ, MK), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [7].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych dla ocenianej interwencji (niraparyb, Zejula*)* przeszukano następujące rejestry badań klinicznych *(www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu).* Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: *„niraparib OR Zejula*".

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, tj. *Clinicaltrials.gov* oraz *Clinicaltrialsregister.eu* odnaleziono odpowiednio 87 i 19 rekordów. Odnaleziono 4 badania kliniczne, spośród których zidentyfikowano jedno badanie spełniające kryteria włączenia do analizy – *NOVA* (uwzględnione w głównej części niniejszego dokumentu) oraz 3 badania RCT wyłączone z niniejszego raportu z powodu braku dostępnych wyników.

Informacje dotyczące zidentyfikowanych badań zamieszczono w Załączniku 11.13.

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [5]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w Załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [5], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (ang. *selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (ang. *performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (ang. *attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (ang. *detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (ang. *reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), <3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [2]. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny badań z randomizacją opisano powyżej. Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [9]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania. Dodatkowo wykorzystano skalę AMSTAR 2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [10].

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów, streszczeń konferencyjnych).

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w Załączniku 11.14.

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [2].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [5, 8, 11, 12].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny") przyjęto iloraz szans (ang. *odds ratio,* OR), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [5], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych" (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych" są jednak łatwiejsze w interpretacji [5].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru NNT (ang. *number needed to treat*), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH(ang. *number needed to harm*).

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (ang. *mean difference; difference in means,* MD) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia" (ang. *time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia" (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (ang. *hazard ratio,* HR). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).
Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

1.8. Porównania pośrednie

W przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, efektywność kliniczną oceniono stosując metodę porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Sposób kalkulacji był zgodny z metodą Buchera opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*" CADTH March 2009 [13]. Analiza metodą porównania pośredniego Buchera [13, 14] została przeprowadzona w oparciu o zagregowane wyniki dla poszczególnych porównań wchodzących w skład porównania pośredniego. Na poziomie metaanaliz wykorzystano model efektów stałych lub losowych, w zależności od heterogeniczności statystycznej.

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji. Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie zestawienia tabelarycznego. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne [13, 14].

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment*),
- *MEDLINE* przez *Pubmed*,
- *EMBASE* przez *Ovid*.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do w dniach 23-25.03.2020 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*").

Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [2] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 15 przeglądów systematycznych spełniających kryteria PICO przynajmniej w zakresie populacji docelowej/ ocenianej opcji terapeutycznej oraz formalne wymogi stawiane przeglądom systematycznym:

1. ***Kerliu 2020***: Kerliu L, Myruski S, Bhatti A, Soni P, Petrosius P, Pervanas HC, Horton ER. Niraparib for the Treatment of Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. Ann Pharmacother; 2020 Mar 16: 1060028020912749.
2. ***Haddad 2020***: Haddad G.; Saade M.C.; Eid R.; Haddad F.G.; Kourie H.R.PARP inhibitors: A tsunami of indications in different malignancies. Pharmacogenomics 2020; 21 (3) (pp 221-230).
3. ***Gu 2020***: Gu L.; Du N.; Jin Q.; Li S.; Xie L.; Mo J.; Shen Z.; Mao D.; Ji J.; Khadaroo P.A.; Chen B. Magnitude of benefit of the addition of poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors to therapy for malignant tumor: A meta-analysis. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2020; 147 (no pagination).
4. ***Cook 2019***: Cook, S. A. and Tinker, A. V. PARP Inhibitors and the Evolving Landscape of Ovarian Cancer Management: A Review. BioDrugs. 2019 Jun;33(3):255-273.
5. ***Jiang 2019***: Jiang, X., Li, W., Li, X., Bai, H. and Zhang, Z. Current status and future prospects of PARP inhibitor clinical trials in ovarian cancer. Cancer Manag Res. 2019 May 10;11:4371-4390.
6. ***Yi 2019***: Yi, T., Feng, Y., Sundaram, R., Tie, Y., Zheng, H., Qian, Y., You, D., Yi, T., Wang, P. and Zhao, X. Antitumor efficacy of PARP inhibitors in homologous recombination deficient carcinomas. International Journal of Cancer. 2019. 145(5):1209-1220.
7. ***Chen 2018***: Chen, Y. and Du, H. The promising PARP inhibitors in ovarian cancer therapy: From Olaparib to others. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2018 Mar; 99: 552-560.
8. ***Liu 2018***: Liu, Y., Meng, J. and Wang, G. Risk of selected gastrointestinal toxicities associated with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis of published trials. Drug Des Devel Ther. 2018 Sep 17;12:3013-3019.
9. ***Mittica 2018***: Mittica, G., Ghisoni, E., Giannone, G., Genta, S., Aglietta, M., Sapino, A. and Valabrega, G. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. Recent Pat Anticancer Drug Discov. 2018;13(4):392-410..

10. ***Stropoli 2018***: Staropoli, N., Ciliberto, D., Del Giudice, T., Iuliano, E., Cuce, M., Grillone, F., Salvino, A., Barbieri, V., Russo, A., Tassone, P. and Tagliaferri, P. The Era of PARP inhibitors in ovarian cancer: "Class Action" or not? A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Nov; 131:83-89.
11. ***Taylor 2018***: Taylor, K. N. and Eskande, R. N. PARP inhibitors in epithelial ovarian cancer. Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery. 2018. 13(2):145-158.
12. ***Walsh 2018***: Walsh, C. Targeted therapy for ovarian cancer: the rapidly evolving landscape of PARP inhibitor use. Minerva Ginecol. 2018. 70(2):150-170.
13. ***Heo 2018***: Heo, Y. A. and Duggan, S. T. Niraparib: a Review in Ovarian Cancer. Targeted oncology. 2018. 13(4):533-539.
14. ***Sisay 2017***: Sisay, M. and Edessa, D. PARP inhibitors as potential therapeutic agents for various cancers: Focus on niraparib and its first global approval for maintenance therapy of gynecologic cancers. Gynecol Oncol Res Pract. 2017 Nov 29; 4: 18.
15. ***Zhou 2017***: Zhou, J. X., Feng, L. J. and Zhang, X. Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. Drug Des Devel Ther. 2017. 11; 3009-3017.

Ze względu na fakt, iż produkt leczniczy Zejula® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej stosunkowo niedawno czyli w dniu 16 listopada 2017 roku zdecydowano o wprowadzeniu limitu czasowego – w analizie uwzględniono przeglądy opublikowane w latach 2017-2020.

W tabeli poniżej zestawiono metodykę, kryteria selekcji i najważniejsze wyniki i wnioski odnalezionych przeglądów systematycznych.

Tabela 3. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		Populacja pacjentów uprzednio leczonych	
Kerliu 2020 **[50]** Źródło finansowania: brak Podtyp badania: IB	**Cel:** Ocena efektywności klinicznej niraparybu w leczeniu nawrotowego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej oraz jego rola w leczeniu **Synteza wyników:** Przegląd systematyczny **Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem**: Sierpień 2013 do do stycznia 2020 **Ocena wiarygodności (AMSTAR 2)**: Krytycznie niska	**Populacja:** Pacjentki z nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których zastosowano terapię podtrzymującą (ang. *maintenance therapy*) NIR **Interwencja:** Niraparyb **Komparatory:** Brak danych **Punkty końcowe:** Skuteczność, bezpieczeństwo, farmakokinetyka, farmakokinetyka **Metodyka:** • **typ badania:** Randomizowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, meta-analizy • **przeszukiwane bazy:** *MEDLINE przez PubMed*, Embase; rejestry badań trwających oraz nieopublikowanych: http://www.clinicaltrials. gov.; *the American Society of Clinical Oncology Annual Meetings* • **słowa kluczowe:** *"niraparib", "PARP inhibitors", "ovarian cancer", "fallopian tube cancer", "primary peritoneal cancer".* • **kryteria wykluczenia:** Brak danych • **język:** Angielski	**Włączone badania:** Podobnie, jak autorzy niniejszego raportu, autorzy przeglądu *Kerliu 2020* w zakresie danych dotyczących efektywności klinicznej włączyli 1 badanie - ***NOVA*** (randomizowane badanie III fazy, *double-blind*, 553 pacjentów, niraparyb 300 mg vs placebo). Ponadto wymieniane jest również badanie ***QUADRA*** (niezaślepione, jednoramienne badanie II fazy, w którym oceniono bezpieczeństwo i skuteczność niraparybu u 463 dorosłych pacjentów z nawrotowym, zaawansowanym, rakiem surowiczym jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, którzy byli leczeni ≥3 schematami chemioterapii. Wskazane badanie zostało włączone do niniejszego raportu w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa. **Wyniki:** Wyniki badania *NOVA* wskazują na istotne korzyści kliniczne w zakresie analizowanej populacji dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, bez względu na obecność mutacji *BRCA*. Wykazano istotną statystycznie przewagę NIR vs PL w PFS w grupie bez mutacji germinalnej BRCA (HR=0,45; 95% CI: 0,34; 0,61; 9,3 vs 3,9 miesięcy) oraz z mutacją BRCA (HR=0,27; 95%CI: 0,17; 0,41; p<0,001. Zdarzenia niepożądane najczęściej występujące to anemia oraz trombocytopenia. **Wnioski:** **Prezentowane w przeglądzie wyniki są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie.** Niraparyb blokuje działanie enzymów PARP, w wyniku czego uszkodzone DNA w komórkach nowotworowych nie może zostać naprawione (śmierć komórek nowotworowych). Inhibitory PARP stanowią skuteczną i bezpieczną terapię w leczeniu podtrzymującym nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej.

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
***Hadad 2020* [51]** Źródło finansowania: brak Podtyp badania: IB	**Cel:** Przeprowadzenie przeglądu systematycznego dla inhibitorów PARP zatwierdzonych do stoswania przez FDA w leczeniu raka jajnika, jajowodu, otrzewnej oraz piersi. **Synteza wyników:** Przegląd systematyczny **Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem**: Do października 2019 r. **Ocena wiarygodności (AMSTAR 2)**: Krytycznie niska	**Populacja:** Pacjentki z rakiem jajnika (w tym rakiem jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej) oraz rakiem piersi **Interwencja:** Niraparyb **Komparatory:** Brak danych **Punkty końcowe:** Skuteczność, bezpieczeństwo, farmakokinetyka, farmakokinetyka **Metodyka:** • **typ badania:** Randomizowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, meta-analizy • **przeszukiwane bazy:** *PubMed*; www.clinicaltrials. gov.; *the American Society of Clinical Oncology Annual Meetings* • **słowa kluczowe:** *'Olaparib'; 'Rucaparib'; 'Niraparib'; 'Talazoparib'; 'NEJM'; 'Lancet'; 'Lancet Oncology'* • **kryteria wykluczenia:** Brak danych	**Włączone badania:** W rozpatrywanym zakresie (nawrotowy rak jajnika) do przeglądu włączono 1 badanie po stronie niraparybu (badanie *NOVA, Mirza 2016*) oraz *STUDY 19* (*Ledermann 2012*) Pozostałe badania uwzględnione w przeglądzie po stronie niraparybu oraz olaparybu nie odnosiły się do populacji ocenianej w niniejszej analizie lub ocenianej interwencji i komparatora (monoterapia podtrzymująca). **Wyniki:** W badaniu *Mirza 2016* zastosowanie niraparybu w dawce 300 mg/dzień wydłuża wskaźnik PSF, zarówno w populacji pacjentek z mutacją germinalna w genie *BRCA* (mediana w grupie niraparybu: 21 mies.; w grupie placebo: 5,5 mies.), jak i w populacji pacjentek bez mutacji germinalnej w genie *BRCA* (mediana w grupie niraparybu: 9,3 mies.; mediana w grupie placebo: 3,9 mies.). Zastosowanie olaparybu w postaci kapsułek (badanie *Ledermann 2012*) również istotnie statystycznie wydłuża wskaźnik PFS w porównaniu z placebo (8,4 msc vs 4,8 mies.). **Wnioski:** **Prezentowane w przeglądzie wyniki są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie.** Niraparyb: rekomendowaną dawką jest 300 mg/dzień. W porównaniu z placebo, niraparyb istotnie wydłuża parametr PFS u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, bez względu na obecność mutacji w obrębie genu *BRCA*. Olaparyb: w porównaniu z placebo, niraparyb istotnie wydłuża parametr PFS u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika.
***Gu 2020* [52]** Źródło finansowania: brak Podtyp badania: IA	**Cel:** Analiza skuteczności inhibitorów PARP w leczeniu guzów litych **Synteza wyników:** Przegląd systematyczny	**Populacja:** Pacjenci z różnymi guzami litymi (rak jajnika, rak żołądka, rak prostaty, rak trzustki, drobnokomórkowy rak płuc) **Interwencja:** Inhibitory PARP	**Włączone badania:** W rozpatrywanym zakresie (rak jajnika) do przeglądu włączono 6 badań uwzględniających pacjentki z rakiem jajnika: ***Ledermann 2014* (olaparyb, kapsułki),** *Pujade-Lauraine 2017* (olaparyb, tabletki), ***Del Campo 2019* (niraparyb)**, *Oza 2015* (olaparyb w skojarzeniu z chemioterapią), *Coleman 2017* (rukaparyb), *Kaye 2012* (olaparyb w skojarzeniu z doksorubicyną).

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: Do lipca 2019 r. **Ocena wiarygodności (AMSTAR 2)**: Krytycznie niska	**Komparatory:** Brak danych **Punkty końcowe:** Skuteczność (OS, PFS, odpowiedź guza), bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane) **Metodyka:** • **typ badania:** Ukończone randomizowane badania kliniczne (II i III fazy) oceniające skuteczność inhibitorów PARP w języku angielskim (PFS oraz OS) • **przeszukiwane bazy:** *PubMed, Web of Science, EBSCO, Cochrane library.* Przeszukano ręcznie referencje. • **słowa kluczowe:** *"PARP inhibitor", "poly ADP-ribose polymerase inhibitor", "olaparib", "rucaparib", "talazoparib", "iniparib", "veliparib", "niraparib"* • **kryteria wykluczenia:** Prace, w których metody badania i leczenia uwzględniają terapię neoadjuwantową (terapia podtrzymująca lub skojarzona), badania uwzględniające inne rodzaj guzów niż guzy lite, niezawierające długoterminowych wyników, zawierające dane niedające się do ekstrakcji. W przypadku duplikatów publikacji lub w przypadku bieżącej aktualizacji publikacji wykorzystywano najnowsze artykuły.	W badaniach dotyczących populacji pacjentek z rakiem jajnika oceniano wpływ inhibitorów PARP na długość przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przezycie całkowite (OS). **Wyniki:** Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy wykazano, że zastosowanie inhibitorów PARP w populacji pacjentek z rakiem jajnika z mutacją w genach *BRCA1/2* wpływa na wydłużenie wskaźników PFS (HR=0,32 (95% CI: 0,21; 0,48); p<0,001) oraz OS (HR=0,78 (95% CI: 0,61; 0,95); p=0,03). Również u pacjentek z rakiem jajnika bez mutacji *BRCA1/2* zastosowanie inhibitorów PARP wpłynęło na poprawę wskaźnika PFS (HR=0,41 (95% CI: 0,32; 0,52); p<0,001). Natomiast OS w przypadku pacjentek bez mutacji *BRCA1/2* nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,84 (95% CI: 0,66; 1,02); p=0,138). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należało zmniejszenie apetytu. **Wnioski:** Inhibitory PARP mogą znacząco poprawiać długoterminowe wskaźniki przeżycia u pacjentów z guzami. Leczenie z zastosowaniem inhibitorów PARP jest bardziej korzystne dla pacjentek z rakiem jajnika z mutacją *BRCA1/2*. Pomimo, iż inhibitory PARP mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, to są one ogólnie bezpieczne i podlegające kontroli.
***Cook 2019* [38]** Źródło finansowania: brak Podtyp badania: IB	**Cel:** Przegląd dotyczący zasadności stosowania inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika, określenie profilu skuteczności i bezpieczeństwa.	**Populacja:** Pacjentki z rakiem jajnika, u których zastosowano inhibitory PARP jako terapię podtrzymującą (ang. *maintenance therapy*) **Interwencje:**	**Włączone badania:** W rozpatrywanym zakresie do przeglądu włączono m.in. następujące badania nad terapią podtrzymującą pacjentek z mutacją genów *BRCA1/2* w nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika:

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	Synteza wyników: Przegląd systematyczny **Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem**: Brak danych **Ocena wiarygodności (AMSTAR 2)**: Krytycznie niska	Inhibitory PARP **Komparatory:** Placebo **Punkty końcowe:** Skuteczność: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) **Metodyka:** • **typ badania:** Randomizowane badania kliniczne w II lub III fazie, trwające badania kliniczne w III fazie • **przeszukiwane bazy:** *PubMed, The National Institute of Health clinical trials registry (www.clinicaltrials.gov)* • **słowa kluczowe:** „Ovarian cancer", „PARP inhibitors", „phase 2 trial", „phase 3 trial", „maintenance therapy", „quality of life", „PARP inhibitor mechanisms of resistance" • **kryteria wykluczenia:** Brak danych • **język:** Angielski	• ***STUDY 19*** (randomizowane, podwójnie zaślepione badanie w fazie II, 265 pacjentów, olaparyb w dawce 400 mg vs placebo), • ***SOLO2*** (randomizowane, podwójnie zaślepione badanie w fazie III, olaparyb w dawce 300 mg vs placebo), • ***NOVA*** (randomizowane badanie w fazie III, 553 pacjentów, niraparyb 300 mg vs placebo), • ***ARIEL3*** (randomizowane badanie III fazy, 564 pacjentów, rukaparyb 600 vs placebo). W badaniach oceniano wpływ inhibitorów PARP na długość przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS). **Wyniki:**

Badanie	*STUDY 19*	*SOLO2*	*NOVA*	*ARIEL3*
Interwencja	olaparyb 400 mg, 2x dziennie	olaparyb 300 mg, 2x dziennie	niraparyb 300 mg, raz dziennie	rukaparyb 600 mg, 2x dziennie
Komparator	placebo	placebo	placebo	placebo
PFS (interwencja)	ogółem: 8,4 mies. *BRCA1/2* 11,2 mies.	*BRCA1/2* 19,1 mies.	*gBRCAmut* 21 mies.	10,8 mies. *BRCA1/2* 16,6 mies.
PFS (komparator)	ogółem: 4,8 mies. *BRCA1/2* 4,3 mies	*BRCA1/2* 5,5 mies.	*gBRCAmut* 5,5 mies.	5,4 mies. *BRCA1/2* 5,4 mies
HR dla PFS, (95% CI), wartość p	ogółem: HR = 0,35 (0,25-0,49) p < 0,001 BRCA1/2 HR=0.18 (0,10–0,31) p<0,0001	*BRCA1/2* HR = 0,54 (0,22-0,41) p < 0,0001	*gBRCAmut* HR = 0,27 (0,17-0,41) p < 0,001	p < 0,0001 *BRCA1/2* HR=0,23 (0,16–0,34) p < 0,0001

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			Wnioski: Wprowadzenie inhibitorów PARP do terapii pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika i mutacją genów *BRCA1/2* pozwala na znaczne wydłużenie ich długości przeżycia bez progresji choroby (PFS), a także zwiększenie czasu bez podawania chemioterapii. Co więcej, inhibitory PARP są dobrze tolerowane, a ryzyko efektów niepożądanych (takich jak nudności, zmęczenie, zahamowanie czynności szpiku) może zostać zredukowane przez wprowadzenie leczenia wspomagającego.
***Yi 2019* [40]** Źródło finansowania: *Key Research Projects of Science and Technology Department Foundation of Sichuan Province* Podtyp badania: IA	**Cel:** Przeprowadzenie przeglądu systematycznego oraz metaanalizy dla korzyści klinicznych stosowania inhibitorów PARP **Synteza wyników:** Przegląd systematyczny z metaanalizą **Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem**: Do kwietnia 2018 r. **Ocena wiarygodności (AMSTAR 2)**: Krytycznie niska	**Populacja:** Pacjentki z rakiem jajnika, u których zastosowano inhibitory PARP **Interwencje:** Inhibitory PARP **Komparatory:** Placebo **Punkty końcowe:** Skuteczność: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS) **Metodyka:** • **typ badania:** Badania kliniczne w II lub III fazie, inhibitory PARP w monoterapii lub terapii wielolekowej • **przeszukiwane bazy:** *PubMed, Embase, Cochrane databases, Web of Science* oraz *Clinical Trials register, Food and Drug Administration register, National Research Register*, abstrakty opublikowane na międzynarodowych konferencjach (*American Association of Cancer Research, American Society of clinical Oncology, European Society of Medical Oncology*)	**Włączone badania:** Do przeglądu zakwalifikowano 8 badań, które dotyczyły stosowania inhibitorów PARP w raku jajnika. Jedno badanie (*Gelmon i wsp.*) rekrutowało zarówno pacjentów z rakiem jajnika, jak i rakiem piersi. W powyższych badaniach stosowano następujące schematy leczenia: • PARP vs placebo (*Ledermann 2012, Ledermann 2014, Mirza 2016, Colemann 2017, Pujade-Lauraine 2017*) • Leczenie skojarzone (*Liu 2014, Oza 2015*) • Inhibitory PARP w monoterapii *Gelmon 2011, Coleman 2017*) Przeprowadzono metaanalizę porównująca wyniki przeżycia wolnego od progresji choroby po 6 i 12 miesiącach (PFS6, PFS12) i przeżycia całkowitego po 12 i 24 miesiącach (OS12, OS24) w grupie pacjentów leczonych inhibitorami PARP vs placebo. Ponadto przeprowadzono analiże dla PFS oraz OS w zależnosci od statusu HRD. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej. **Wyniki:** **Punkt końcowy** / **Badanie** / **OR** / **95% CI** **PFS6 - HRDpos**: *Ledermann 2012* 3,20 (1,49; 6,87); *Pujade-Lauraine 2017* 6,54 (3,83; 11,16); *Mirza 2016 (1)* 5,13 (2,72; 9,70); *Mirza 2016 (2)* 3,81 (1,89; 7,66); *Coleman 2017* 4,19 (2,62; 6.69); **Metaanaliza 4,59 (3,52; 5,98)** **PFS6 – HRDneg**: *Ledermann 2014* 2,35 (0,98; 5,67); *Coleman 2017* 1,94 (1,07; 3,53)

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski

- **słowa kluczowe:**
  strategia wyszukiwania: ((*"Poly(ADP-ribose) Polymerase inhibitors" OR "PARP inhibitors") OR "olaparib" OR "rucaparib" OR "niraparib" OR "veliparib" OR "talazoparib" OR "iniparib") AND ("cancer" OR "carcinoma" OR "malignant neoplasm") AND ("clinical trial" OR "randomized controlled trial").*

- **kryteria wykluczenia:**
  Wykluczono badania:
  1. niezwiązane z przedmiotem badań lub którego uczestnicy nie byli ludźmi,
  2. niezaprojektowane jako eksperyment medyczny, lecz jako np. badanie retrospektywne, list, recenzja, artykuł wstępny, opinia eksperta,
  3. których pełne teksty były niedostępne,
  4. jednoramienne, dotyczące jedynie mutacji *BRCA* lub nosicieli HRD.

- **język:**
  Angielski

	Mirza 2016	2,35	(1,46; 3,79)
	Metaanaliza	**2,21**	**(1,57; 3,11)**
PFS12 - HRDpos	*Ledermann 2014*	9,98	(0,54; 182,52)
	Pujade-Lauraine 2017	6,81	3,79; 12,22)
	Mirza 2016 (1)	8,26	(3,34; 20,40)
	Mirza 2016 (2)	7,88	(2,65; 23,44)
	Coleman 2017	9,40	(3,80; 23,29)
	Metaanaliza	7,82	(5,25; 11,66)
PFS 12 – HRDneg	Ledermann 2014	2,18	(0,19; 24,74)
	Coleman 2017	10,32	(2,40; 44,44)
	Mirza 2016	3,41	(1,67; 6,97)
	Metaanaliza	**4,40**	**(2,39; 8,10)**
OS12 - HRDpos	*Ledermann 2014*	1,73	(0,68; 4,44)
	Pujade-Lauraine 2017	2,34	(1,39;3,95)
	Metaanaliza	**2,18**	**(1,38; 3,44)**
OS12 – HRDneg	*Ledermann 2014*	**0,78**	**(0,25; 2,48)**
OS24 - HRDpos	*Ledermann 2014*	1,83	(0,91; 3,68)
	Pujade-Lauraine 2017	1,64	(0,83;3,25)
	Metaanaliza	1,73	(1,06;2,82)
OS24 - HRDneg	*Ledermann 2014*	0,67	(0,32; 1,38)

W podgrupie HRDpos stwierdzono znaczną poprawę między PARP a placebo w zakresie PFS6 (PFS6: OR = 4,59, 95% CI: 3,52; 5,98) i PFS12 (PFS12: OR = 7,82, 95% CI: 5,25; 11,66). Zaobserwowano około 2-krotnie wyższego OS12 i OS24 po terapii PARP w porównaniu z placebo w podgrupie HRDpos.

Porównywano wskaźniki przeżycia (PFS po 6 i 12 miesiącach) w podgrupach HRDpos (obejmującą pacjentów z obecną mutacje w genie *BRCA* oraz *BRCAwt*) vs HRDneg.

Wyniki:

Punkt końcowy	Badanie	OR	95% CI
PFS6, inhibitory PARP w monoterapii	*Gelmon 2011*	1,57	0,51; 4,82
	Ledermann 2012	1,84	0,89; 3,79
	Liu 2014	1,1	0,20; 6,22

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski

	Mirza 2016 (1)	2,62	1,68; 4,11
	Mirza 2016 (2)	1,63	1,02; 2,60
	Coleman 2017 (1)	2,70	1,63; 4,48
	Coleman 2017 (2)	1,92	1,15; 3,23
	Swisher 2017 (1)	1,60	0,82; 3,10
	Swisher 2017 (1)	11,58	4,26; 31,52
	Metaanaliza	**2,23**	**1,82; 2,73**
PFS12, inhibitory PARP w monoterapii	*Gelmon 2011*	2,30	0,46; 11,57
	Ledermann 2012	1,99	0,37; 10,67
	Liu 2014	2,50	0,74; 8,45
	Mirza 2016 (1)	2,61	1,67; 4,09
	Mirza 2016 (2)	1,88	1,15; 3,08
	Coleman 2017 (1)	3,14	1,86; 5,31
	Coleman 2017 (2)	1,51	0,85; 2,67
	Swisher 2017 (1)	9,65	3,40; 27,35
	Swisher 2017 (1)	3,0	1,12; 8,05
	Metaanaliza	**2,48**	**1,98; 3,10**
PFS6, inhibitory PARP w leczeniu skojarzonym	*Liu 2014 (2)*	5,54	0,25; 123, 08
	Oza 2015	8,36	0,47; 149, 34
	Metaanaliza	**7,19**	**0,86; 60,17**
PFS12, inhibitory PARP w leczeniu skojarzonym	*Liu 2014 (2)*	2,50	0,74; 8,45
	Oza 2015	4,78	1,60; 14,31
	Metaanaliza	**3,58**	**1,60; 8,05**

Wynik metaanalizy jasno wskazuje, że efekt leczenia PARP w kontekście przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS6 i PFS12) znacząco poprawiał wyniki w grupie HRDpos (PFS6: OR = 2,23 (95% CI: 1,82; 2,73) i PFS12: OR=2,48 (95% CI: 1,98; 3,10) w porównaniu do podgrupy HRDneg.

Wnioski:

Zastosowanie inhibitorów PARP w terapii raka jajnika skutkuje istotnym wydłużeniem długości czasu przeżycia wolnego od progresji choroby – zarówno po 6- jak i po 12 miesiącach od randomizacji – w porównaniu do placebo. Pacjenci z mutacją genów *BRCA* osiągali wyższe wskaźniki przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do pacjentów bez mutacji genów *BRCA*.

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
***Jiang 2019* [39]** Źródło finansowania: *National Natural Science Foundation of China, Capital Health Research and Development of Special Funding* Podtyp badania: IB	**Cel:** Podsumowanie istotnych badań klinicznych nad inhibitorami PARP oraz powiększenie wiedzy na ich temat. **Synteza wyników:** Przegląd systematyczny **Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem**: Brak danych **Ocena wiarygodności (AMSTAR 2):** Krytycznie niska	**Populacja:** Pacjentki z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, u których zastosowano inhibitory PARP jako terapię podtrzymującą (ang. *maintenance therapy*) **Interwencje:** Inhibitory PARP **Komparatory:** Placebo **Punkty końcowe:** Skuteczność: przeżycie bez progresji choroby (PFS) **Metodyka:** • **typ badania:** Badanie randomizowane • **przeszukiwane bazy:** *PubMed, ClinicalTrials.gov*, zgody FDA i EMA dla inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika oraz abstrakty • **słowa kluczowe:** „PARP inhibitors and ovarian cancer" • **kryteria wykluczenia:** Brak danych • **język:** Angielski	**Włączone badania:** Wśród włączonych do przeglądu badań następujące dotyczyły terapii podtrzymującej w nawrotowym platynowrażliwym raku jajnika: • ***STUDY 19*** (randomizowane badanie II fazy, olaparyb w kapsułkach 400 mg vs placebo), • ***SOLO2*** (randomizowane badanie III fazy, olaparyb w tabletkach 300 mg vs placebo), • ***NOVA*** (randomizowane badanie III fazy, niraparyb 300 mg vs placebo), • ***ARIEL3*** (randomizowane badanie III fazy, 564 pacjentów, rukaparyb 600 vs placebo). **Wyniki:** **Wnioski:** Terapia podtrzymująca oparta o inhibitory PARP powoduje istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, szczególnie z podgrupie z mutacją genów *BRCA*.

Badanie	*STUDY 19*	*SOLO2*	*NOVA*	*ARIEL3*
Interwencja	olaparyb 400 mg, 2x dziennie	olaparyb 300 mg, 2x dziennie	niraparyb 300 mg, raz dziennie	rukaparyb 600 mg, 2x dziennie
Komparator	placebo	placebo	placebo	placebo
PFS (interwencja)	ogółem: 8,4 mies. *BRCA1/2* 11,2 mies.	*BRCA1/2* 19,1 mies.	*gBRCAmut* 21 mies.	10,8 mies. *BRCA1/2* 16,6 mies.
PFS (komparator)	ogółem: 4,8 mies. *BRCA1/2* 4,3 mies	*BRCA1/2* 5,5 mies.	*gBRCAmut* 5,5 mies.	5,4 mies. *BRCA1/2* 5,4 mies
Wartość p	ogółem: p < 0,001 *BRCA1/2* p<0,0001	*BRCA1/2* p < 0,0001	*gBRCAmut* p < 0,001	p <0,0001 *BRCA1/2* p <0,0001

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
***Taylor 2018* [45]** Źródło finansowania: brak danych Podtyp badania: IB	**Cel:** Dyskusja na temat zastosowania inhibitorów PARP u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika oraz szczegółowy przegląd opublikowanych badań klinicznych **Synteza wyników:** Przegląd systematyczny **Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem**: Brak danych **Ocena wiarygodności (AMSTAR 2)**: Krytycznie niska	**Populacja:** Pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika, u których zastosowano terapię opartą o nhibitory PARP **Interwencje:** Inhibitory PARP **Komparatory:** Placebo **Punkty końcowe:** Skuteczność: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) Bezpieczeństwo: wystąpienie zdarzeń niepożądanych (np. anemii, trombocytopenii, neutropenii), jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) **Metodyka:** • **typ badania:** Randomizowane lub jednoramienne badania kliniczne w II i III fazie, trwające badania kliniczne w III fazie • **przeszukiwane bazy:** *PubMed* • **słowa kluczowe:** Brak danych • **kryteria wykluczenia:** Brak danych • **język:** Brak danych	**Włączone badania:** Wśród włączonych do przeglądu badań następujące dotyczyły wnioskowanej populacji i interwencji: • ***STUDY 19,*** • ***SOLO2,*** • ***NOVA.*** **Wyniki:**

Badanie	*STUDY 19*	*SOLO2*	*NOVA*
Interwencja	olaparyb 400 mg, 2x dziennie	olaparyb 300 mg, 2x dziennie	niraparyb 300 mg, raz dziennie
Komparator	placebo	placebo	placebo
PFS (interwencja)	ogółem: 8,4 mies. *BRCA1/2* 11,2 mies.	*BRCA1/2* 19,1 mies.	*gBRCAmut* 21 mies.
PFS (komparator)	ogółem: 4,8 mies. *BRCA1/2* 4,3 mies	*BRCA1/2* 5,5 mies.	*gBRCAmut* 5,5 mies.
wartość p	ogółem: p < 0,001 *BRCA1/2* p<0,0001	*BRCA1/2* p < 0,0001	*gBRCAmut* p < 0,001
Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia	Nudności, zmęczenie, wymioty, anemia	Anemia, neutropenia, zmęczenie, nudności, wymioty	Trombocytopenia, anemia, neutropenia
HRQoL	81% pacjentów deklarowało brak zmian w jakości życia związanej ze zdrowiem na początku vs na końcu badania. Nie wykazano także różnic między ramionami badania.		-

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			Wnioski: Zastosowanie inhibitorów PARP w leczeniu pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika stworzyło możliwość do przedłużenia czasu przeżycia bez progresji choroby – zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym. Wykazano, że większa częstość występowania zdarzeń niepożądanych w ramieniu aktywnego leczenia (inhibitory PARP) w porównaniu do placebo nie miała przełożenia na deklarowaną przez pacjentów jakość życia.
***Mittica 2018* [43]** Źródło finansowania: brak danych Podtyp badania: IB	**Cel:** Podkreślenie mechanizmów działania, własności farmakokinetycznych, aktywności klinicznej, wskazań i aktualnych strategii rozwoju olaparybu, niraparybu, rukaparybu, talazoparybu i weliparybu – pięciu najistotniejszych inhibitorów PARP **Synteza wyników:** Przegląd systematyczny **Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem**: Brak danych **Ocena wiarygodności (AMSTAR 2)**: Krytycznie niska	**Populacja:** Pacjentki z platynowrażliwym rakiem jajnika, u których zastosowano inhibitory PARP jako terapię podtrzymującą (ang. *maintenance therapy*) **Interwencje:** Inhibitory PARP **Komparatory:** Placebo **Punkty końcowe:** Skuteczność: przeżycie bez progresji choroby (PFS), **Metodyka:** • **typ badania:** Jednoramienne lub randomizowane badania kliniczne w I, II lub III fazie • **przeszukiwane bazy:** *PubMed, ClinicalTrials.gov, google.com/patents, uspto.gov* • **słowa kluczowe:** *„ovarian cancer", „olaparib", „niraparib", „rucaparib", „talazoparib", „veliparib"* • **kryteria wykluczenia:** Brak danych • **język:** Brak danych	**Włączone badania:** W zakresie wnioskowanej interwencji, w przeglądzie uwzględniono badania: • ***STUDY 19,*** • ***SOLO2,*** • ***NOVA.*** **Wyniki:** W badaniu *STUDY 19*, uzyskano istotne wydłużenie PFS w ramieniu olaparybu, stosowanego w dawce 400 mg 2x dziennie. PFS wyniósł 8,4 miesiąca vs 4,8 miesiaca w ramieniu placebo, HR=0,35 (95% CI 0,25; 0,49, p < 0.00001). W badaniu *SOLO2* porównano terapię opartą o olaparyb (300 mg) i uzyskano medianę przeżycia bez progresji choroby równą 19,1 miesięcy w porównaniu z 5,5 miesiącami dla placebo (HR=0,30, 95% CI 0,22; 0,41, p < 0,0001). Z kolei w badaniu *NOVA* uzyskano, że PFS dla niraparybu (300 mg) wyniósł 21,0 miesięcy i był wyższy niż przy podaniu placebo (5,5 miesięcy; HR=0,27). **Wnioski:** Rozwój inhibitorów PARP stanowi istotny element w terapii raka jajnika. Udowodniono już, że pozwalają one na zwiększenie czasu przeżycia bez progresji choroby, przy czym potrzebne jest jeszcze zbadanie wpływu na przeżycie całkowite (OS) w dłuższej perspektywie czasu.

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
***Heo 2018* [47]** Źródło finansowania: brak Podtyp badania: IB	**Cel:** Przegląd własności farmakologicznych, efektywności terapeutycznej oraz tolerancji niraparybu w leczeniu nawrotowego, platyno-wrażliwego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej u pacjentów z pozytywną odpowiedzią na wcześniejszą terapię opartą o związki platyny **Synteza wyników:** Przegląd systematyczny **Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem**: Od 1946 r. do 4 lipca 2018 r. **Ocena wiarygodności (AMSTAR 2)**: Krytycznie niska	**Populacja:** Pacjentki z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej **Interwencje:** Niraparyb **Komparatory:** Placebo **Punkty końcowe:** Skuteczność: PFS (*Progression-free survival*), TFST (*time from randomization to the date of first subsequent therapy*), CFI (*time from the last platinum dose to initiation of the next chemotherapy*), PFS2 (*time from randomization to disease progression or death with the subsequent chemotherapy after receiving niraparib or placebo*) **Metodyka:** • **typ badania:** Randomizowane badania kliniczne • **przeszukiwane bazy:** *EMBASE, MEDLINE, PubMed, Clinical trial registries/databases and websites* • **słowa kluczowe:** *„Niraparib", „Zejula", „JNJ-64091742", „MK-4827", „ovary", „ovarian", „cancer", „carcinoma", „tumor", „tumour", „neoplasm", „fallopian", „peritoneal"* • **kryteria wykluczenia:** Duplikaty, publikacje prasowe, badania przedkliniczne, recenzje, studia przypadków, badania nierandomizowane lub w I i II fazie, mała liczba pacjentów • **język:** Angielski	**Włączone badania:** W przeglądzie uwzględniono badanie *NOVA* jako źródło danych na temat efektywności terapeutycznej niraparybu w leczeniu pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika. **Wyniki:** **Parametr** / **PFS** / **TFST** / **CFI** / **PFS2** **Wynik – niraparyb (mies.)**: *gBRCAmut* 21,0 / 21,0 / 22,8 / 25,8; *non-gBRCAmut* 9,3 / 11,8 / 12,7 / 18,6 **Wynik – placebo (mies.)**: *gBRCAmut* 5,5 / 8,4 / 9,4 / 19,5; *non-gBRCAmut* 3,9 / 7,2 / 8,6 / 15,6 **HR (95%CI), wartość p**: *gBRCAmut* HR = 0,27 (0,17-0,4) p< 0,001 / HR = 0,31 (0,21-0,48) p< 0,001 / HR = 0,26 (0,17-0,4) p< 0,001 / HR = 0,48 (0,28-0,8) p< 0,05; *non-gBRCAmut* HR = 0,45 (0,34–0,61) p< 0,001 / HR = 0,55 (0,41–0,72) p< 0,001 / HR = 0,50 (0,37–0,67) p< 0,001 / HR = 0,69 (0,49–0,96) p< 0,05 **Wnioski:** Zastosowanie niraparybu jako terapii podtrzymującej u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika spowodowało istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, szczególnie w podgrupie

<table>
<tr><th>Przegląd systematyczny</th><th>Metodyka</th><th>Kryteria selekcji</th><th>Wyniki i wnioski</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td>z mutacją gBRCAmut, gdzie PFS wyniósł 21 miesięcy w porównaniu z 5,5 miesiąca w tej samej podgrupie otrzymującej placebo. Także wartości drugorzędnych punktów końcowych – TFST, CFI i PFS2 – w grupie otrzymującej niraparyb były istotnie wyższe niż w grupie otrzymującej placebo. Aktualne dowody sugerują, że niraparyb jest efektywną nową opcją leczenia podtrzymującego pacjentek z nawrotowym, platyno-wrażliwym rakiem jajnika.</td></tr>
<tr><td>Walsh 2018 [46]

Źródło finansowania: brak danych

Podtyp badania: IB</td><td>Cel: Dostarczenie aktualizacji w rozwijającym się obszarze zastosowań inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika

Synteza wyników: Przegląd systematyczny

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: Od 2009 do 2017 r.

Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</td><td>Populacja:
Pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, niezależnie od występowania mutacji genów BRCA i statusu HRD, u których zastosowano inhibitory PARP jako terapię podtrzymującą (ang. maintenance therapy)

Interwencje:
Inhibitory PARP

Komparatory:
Placebo

Punkty końcowe:
Skuteczność: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane ogółem oraz ≥3. stopniu nasilenia (np. anemia, neutropenia, itp.)

Metodyka:
• typ badania:
Badania kliniczne w I, II lub III fazie, trwające eksperymenty kliniczne

• przeszukiwane bazy:
PubMed, ClinicalTrials.gov, dane US FDA (United States Food and Drug Administration) oraz sprawozdania naukowe z konferencji</td><td>Włączone badania:
Istotne z perspektywy rozważanej populacji i interwencji były badania:
• STUDY 19,
• SOLO2,
• NOVA
• ARIEL3.

Wyniki:
<table>
<tr><th>Badanie</th><th>STUDY 19</th><th>SOLO2</th><th>NOVA</th><th>ARIEL3</th></tr>
<tr><td>Interwencja</td><td>olaparyb 400 mg, 2x dziennie</td><td>olaparyb 300 mg, 2x dziennie</td><td>niraparyb 300 mg, raz dziennie</td><td>rukaparyb 600 mg, 2x dziennie</td></tr>
<tr><td>Komparator</td><td>placebo</td><td>placebo</td><td>placebo</td><td>placebo</td></tr>
<tr><td>PFS (interwencja)</td><td>ogółem: 8,4 mies.
BRCA1/2 11,2 mies.</td><td>BRCA1/2 19,1 mies.</td><td>ogółem 9,3 mies.
gBRCAmut 21 mies.</td><td>10,8 mies.
BRCA1/2 16,6 mies.</td></tr>
<tr><td>PFS (komparator)</td><td>ogółem: 4,8 mies.
BRCA1/2 4,3 mies</td><td>BRCA1/2 5,5 mies.</td><td>ogółem 3,9 mies.
gBRCAmut 5,5 mies.</td><td>5,4 mies.
BRCA1/2 5,4 mies</td></tr>
<tr><td>Hazard ratio, (95% CI), wartość p</td><td>ogółem: HR = 0,35 (0,25-0,49) p < 0,001
BRCA1/2 HR=0,18 (0,10–0,31)</td><td>BRCA1/2 HR = 0,54 (0,22-0,41) p < 0,0001</td><td>gBRCAmut HR = 0,27 0,17-0,41 p < 0,001</td><td>p < 0,0001
BRCA1/2 HR=0,23 (0,16–0,34) p < 0,0001</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		i zgody na stosowanie inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika • **słowa kluczowe:** *„PARP inhibitors and ovarian cancer"* • **kryteria wykluczenia:** Brak danych • **język:** Brak danych	<table><tr><td></td><td colspan="5">p<0,0001</td></tr><tr><td>**Zdarzenia niepożądane**</td><td>Nudności, zmęczenie, wymioty, anemia</td><td>19% anemia, 4% zmęczenie, 5% neutro-penia</td><td>34% trombo-cytopenia, 25% anemia, 20% neutro-penia</td><td>19% anemia 10% enzymy wątrobowe, 7% zmęczenie 7% neutropenia 5% poziom płytek krwi</td></tr></table> **Wnioski:** Zastosowanie inhibitorów PARP w terapii podtrzymującej raka jajnika dynamicznie się rozwija. Dane uzyskane z powyższych badań jasno dowodzą wysokiej skuteczności inhibitorów PARP w terapii podtrzymującej, platynowrażliwego raka jajnika.
***Staropoli 2018* [44]** Źródło finansowania: brak Podtyp badania: IA	**Cel:** Oszacowanie wpływu inhibitorów PARP na wynik terapii pacjentek z rakiem jajnika **Synteza wyników:** Przegląd systematyczny z metaanalizą **Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem**: Od stycznia 2008 r. do kwietnia 2018 r. **Ocena wiarygodności (AMSTAR 2)**: Krytycznie niska	**Populacja:** Pacjentki z platynowrażliwym rakiem jajnika, niezależnie od mutacji genów *BRCA* **Interwencje:** Inhibitory PARP **Komparatory:** Placebo **Punkty końcowe:** Skuteczność: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Bezpieczeństwo: wystąpienie zdarzeń niepożądanych **Metodyka:** • **typ badania:**	**Włączone badania:** W analizie uwzględniono łącznie 5 badań (obejmujących 1839 pacjentów): • ***STUDY 19 (Ledermann 2014)*** • ***SOLO2 (Lauraine 2017)*** • ***NOVA (Mirza 2017)*** • ***ARIEL3 (Coleman 2017)*** • ***Oza 2014*** Wspólnym punktem końcowym tych badań był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS). **Wyniki:** Przeprowadzona metaanaliza dla populacji ogółem wykazała znaczącą korzyść w zakresie PFS w ramieniu inhibitorów PARP w porównaniu z grupą kontrolną (HR=0,38, 95%CI 0,32; 0,46). Najwyższą korzyść odnotowano w kohorcie 871 pacjentek z obecnością mutacji w genie *BRCA*, gdzie HR obliczony na podstawie metaanalizy wyniósł 0,25 (95% CI 0,21; 0,31).

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		Prospektywne, randomizowane badania kliniczne (RCT), z zaślepieniem lub bez, u pacjentów z rakiem jajnika (ang. *epithelial ovarian cancer*). • **przeszukiwane bazy:** *PubMed, Embase, Central Registry of Controlled Trials of Cochrane Library,* ważniejsze sprawozdania z konferencji (*ASCO, ESMO*) • **słowa kluczowe:** *„epithelial ovarian cancer", „ovarian", „ovary", „tumor", „cancer", „advanced", „metastatic", „therapy", „PARPi", „prospective", „randomized" – w różnych kombinacjach* • **kryteria wykluczenia:** Badania jednoramienne, badania nieprospektywne, badania z nieporównywalnymi punktami końcowymi • **język:** Angielski	Profil bezpieczeństwa potwierdził „efekt klasowy" inhibitorów PARP, biorąc pod uwagę zdarzenia niepożądane wszystkich stopni nasilenia. Jednakże zauważono, że stosowanie olaparybu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia bólu brzucha, a przyjmowanie niraparybu – z pojawieniem się toksyczności hematologicznej. **Wnioski:** Badania potwierdzają znaczące wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby przy zastosowaniu inhibitorów PARP w terapii podtrzymującej pacjentek z rakiem jajnika w porównaniu do podania placebo. Zauważono także wyższą skuteczność tej terapii wśród osób z mutacją genów *BRCA*. Nie wykazano różnic w skuteczności pomiędzy analizowanymi inhibitorami PARP (olaparyb, niraparyb, rukaparyb).
***Liu 2018* [42]** Źródło finansowania: brak danych Podtyp badania: IA	**Cel:** Oszacowanie ryzyka wystąpienia żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania inhibitorów PARP w monoterapii pacjentek z rakiem jajnika **Synteza wyników:** Przegląd systematyczny z metaanalizą **Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem**: Brak danych	**Populacja:** Pacjentki z rakiem jajnika leczone inhibitorami PARP w monoterapii **Interwencje:** Inhibitory PARP **Komparatory:** Placebo **Punkty końcowe:** Bezpieczeństwo: ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (nudności, wymiotów, biegunki,	**Włączone badania:** Do przeglądu włączono 12 badań (*Audeh 2010, Gelmon 2011, Kaye 2012, Ledermann 2012, Liu 2014, Coleman 2015, Bell-McGuinn 2016, Domchek 2016, Mirza 2016, Pujade-Lauraine 2017, Swisher 2017, Coleman 2017*) obejmujących w sumie 2286 pacjentek z rakiem jajnika. Oceniano częstość występowania i ryzyko względne (RR) wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: nudności, wymiotów, biegunki i zaparć ogółem (w stopniu ciężkości 1-4) i w ≥3 stopniu ciężkości (w stopniu 3-4). **Wyniki:** W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych: nudności, wymiotów, biegunki i zaparć ogółem (w stopniu ciężkości 1-4) i w ≥3 stopniu ciężkości (w stopniu 3-4).

<table>
<tr><th>Przegląd systematyczny</th><th>Metodyka</th><th>Kryteria selekcji</th><th>Wyniki i wnioski</th></tr>
<tr><td></td><td>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</td><td>zaparć) ogółem (stopnie nasilenia 1-4) i w ≥3 stopniu nasilenia (3-4)

Metodyka:
• typ badania:
Prospektywne badania kliniczne II i III fazy
• przeszukiwane bazy:
PubMed, Web of Science, Cochrane library
• słowa kluczowe:
„PARPis”, „olaparib”, „veliparib”, „niraparib”, „rucaparib”, „ovarian cancer”
• kryteria wykluczenia:
Badania w fazie I, mała liczba pacjentów
• język:
Brak danych</td><td>
<table>
<tr><th>Zdarzenie niepożądane</th><th>ogółem %, (95% CI)</th><th>≥3 stopniu ciężkości %,(95% CI)</th></tr>
<tr><td>Nudności</td><td>68,8 (63,5;73,6)</td><td>3,4 (2,6;4,5)</td></tr>
<tr><td>Wymioty</td><td>36,2 (30,9;41,8)</td><td>2,0 (1,4;3,0)</td></tr>
<tr><td>Biegunka</td><td>25,3 (21,2;29,8)</td><td>1,7 (1,0;3,0)</td></tr>
<tr><td>Zaparcia</td><td>25,3 (17,9;34,5)</td><td>1,4 (0,9;2,3)</td></tr>
</table>

Metaanalizę przeprowadzono dla randomizowanych badań (RCT), (Kaye 2012, Ledermann 2012, Coleman 2017, Mirza 2016, Pujade-Lauraine 2017) w których przeprowadzono bezpośrednie porównanie między inhibitorami PARP a leczeniem kontrolnym.
<table>
<tr><th colspan="3">Metaanaliza</th></tr>
<tr><th>Zdarzenie niepożądane</th><th>ogółem (random-effects model) %, (95% CI)</th><th>≥3 stopniu ciężkości (fixed-effects model) %,(95% CI)</th></tr>
<tr><td>Nudności</td><td>2,00 (1,79;2,24)</td><td>3,74 (1,50;9,36)</td></tr>
<tr><td>Wymioty</td><td>2,12 (1,75;2,58)</td><td>2,81 (1,17;6,74)</td></tr>
<tr><td>Biegunka</td><td>1,20 (1,01;1,44)</td><td>0,56 (0,22;1,43)</td></tr>
<tr><td>Zaparcia</td><td>1.26 (0,88;1,80)</td><td>0,92 (0,34;2,49)</td></tr>
</table>

Wnioski:
Pacjenci leczeni inhibitorami PARP mieli zwiększone ryzyko wystąpienia nudności, wymiotów, biegunki i zaparć ogółem w porównaniu do leczenia kontrolnego (placebo). Pacjenci leczeni inhibitorami PARP mieli zwiększone ryzyko wystąpienia nudności i wymiotów w 3-4 stopniu nasilenia w porównaniu do leczenia kontrolnego (placebo), natomiast mniejsze ryzyko biegunki i zaparć w 3-4 stopniu nasilenia w porównaniu do leczenia kontrolnego.</td></tr>
<tr><td>Chen 2018 [41]

Źródło finansowania: National Natural Science Foundation, Tianjin Health Bureau of Science and Technology Funds</td><td>Cel: Omówienie rozwoju i potencjalnych zastosowań inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika

Synteza wyników: Przegląd systematyczny</td><td>Populacja:
Pacjentki z mutacją genów BRCA lub złośliwym surowiczym, platynowrażliwym rakiem jajnika

Interwencje:
Inhibitory PARP

Komparatory:</td><td>Włączone badania:
Wśród włączonych do przeglądu badań dotyczących zastosowania inhibitorów PARP u pacjentek z rakiem jajnika znalazły się:
• STUDY 19
• SOLO2,
• NOVA.</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Przegląd systematyczny</th><th>Metodyka</th><th>Kryteria selekcji</th><th>Wyniki i wnioski</th></tr>
<tr><td>Podtyp badania: IB</td><td>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: Brak danych

Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska</td><td>Placebo

Punkty końcowe:
Skuteczność: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),

Metodyka:
• typ badania:
Randomizowane badania kliniczne w II lub III fazie

• przeszukiwane bazy:
PubMed, Web of Science, abstrakty z konferencji ASCO, ESMO oraz SGO, ClinicalTrials.gov

• słowa kluczowe:
„PARP inhibitors”, „ovarian cancer”, „BRCA”, „synthetic lethality”

• kryteria wykluczenia:
Brak danych

• język:
Angielski</td><td>Wyniki:
<table><tr><th>Badanie</th><th>STUDY 19</th><th>SOLO2</th><th>NOVA</th></tr><tr><td>Interwencja</td><td>olaparyb 400 mg, 2x dziennie</td><td>olaparyb 300 mg, 2x dziennie</td><td>niraparyb 300 mg, raz dziennie</td></tr><tr><td>Komparator</td><td>placebo</td><td>placebo</td><td>placebo</td></tr><tr><td>PFS (interwencja)</td><td>ogółem: 8,4 mies.
BRCA1/2 11,2 mies.</td><td rowspan="2">BRCA1/2
Istotne statystycznie wydłużenie w zakresie PFS w ramieniu olaparybu vs komparator</td><td rowspan="2">gBRCAmut
21 mies.</td></tr><tr><td>PFS (komparator)</td><td>ogółem: 4,8 mies.
BRCA1/2 4,3 mies</td></tr></table>
W badaniu STUDY 19 mediana PFS wyniosła 8,4 miesiaca vs 4,8 miesiąca dla populacji ogółem, natomiast dla populacji z mutacją BRCA1/2 11,2 misiąca vs 4,3 misiaca. W badaniu NOVA, 28-dniowa terapia niraparybem 300 mg) pacjentek z mutacją gBRCAmut skutkowała medianą przeżycia wolnego od progresji choroby (21 miesięcy vs 5,5 miesiąca) w porównaniu do placebo.

Wnioski:
Niezależnie od mutacji genów BRCA, zastosowanie inhibitorów PARP w terapii raka jajnika wydłuża medianę PFS i związane jest z umiarkowaną, akceptowalną toksycznością szpiku kostnego.
Ponieważ zastosowanie inhibitorów PARP przynosi większą korzyść dla osób z mutacją genów BRCA, ważne jest rutynowe badanie pacjentek pod tym kątem.</td></tr>
<tr><td>Sisay 2017 [48]

Źródło finansowania: brak

Podtyp badania: IB</td><td>Cel: Rola inhibitorów PARP w chemioterapii, ze szczególnym uwzględnieniem niraparybu w terapii podtrzymującej nowotworów ginekologicznych.</td><td>Populacja:
Pacjentki z nawrotowym nowotworem ginekologicznym (rak jajnika, pierwotny rak otrzewnej, raka jajowodu), niezależnie od mutacji BRCA, otrzymujące inhibitory PARP w ramach leczenia podtrzymującego</td><td>Włączone badania:
Do przeglądu włączono 68 artykułów, spośród których 22 dotyczyły terapeutycznego zastosowania niraparybu. Uwzględniono m.in. międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie w fazie III NOVA obejmujące 553 pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika.</td></tr>
</table>

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	Synteza wyników: Przegląd systematyczny **Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem**: Do sierpnia 2017 r. **Ocena wiarygodności (AMSTAR 2)**: Krytycznie niska	**Interwencje:** Inhibitory PARP, Niraparib **Komparatory:** Placebo **Punkty końcowe:** Skuteczność: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) **Metodyka:** • **typ badania:** Randomizowane badania kliniczne • **przeszukiwane bazy:** Bazy danych oraz serwisy indeksujące (*Directory of open journals, PubMed, PubMed Central, MEDLINE, Scopus, Proquest*), a także inne dodatkowe źródła (*CrosRef, WorldCat, Google Scholar*) i informacje o trwających badaniach klinicznych (*ClinicalTrials.gov*) • **słowa kluczowe:** *„PARP", „PARP inhibitors", „DNA repair", „cancer", „malignant tumors", „Niraparib", „MK-4827", „Zejula", „mainetance therapy", „companion diagnostic" – w różnych kombinacjach z użyciem operatorów boole'a (AND, OR, NOT)* • **kryteria wykluczenia:** Duplikaty, niepowiązane tytuły i abstrakty, abstrakty bez pełnych tekstów, pełne teksty z niewystarczającą ilością informacji do ekstrakcji	**Wyniki:** Skuteczność olaparybu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z nawracającymi nowotworami ginekologicznymi, którzy uzyskali pełną lub częściową odpowiedź na chemioterapie oparta na platynie została potwierdzona w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo, podwójnie zaślepionych badaniach: *STUDY 19* i *SOLO2*. W badaniu *STUDY 19* wykazano statystycznie istotną poprawę w przeżyciu wolnym od progresji choroby (PFS) u pacjentów leczonych olaparybem w porównaniu do placebo (HR = 0,35; 95% CI: 0,25, 0,49; p<0,0001). Szacowana mediana PFS wyniosła odpowiednio 8,4 miesiąca i 4,8 miesiąca w przypadku olaparybu i placebo. Podobnie w badaniu S*OLO2* wykazano istotną statystycznie poprawę w ocenianym przez badacza przeżyciu wolnym od progresji choroby (PFS) u pacjentów leczonych olaparybem w porównaniu do placebo (HR= 0,30; 95% CI: 0,22; 0,41; p <0,0001). Szacowana mediana PFS wyniosła odpowiednio 19,1 i 5,5 miesiąca dla olaparybu i placebo. Rukaparyb został zatwierdzony w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem jajnika, u których występuje mutacja *RCA1/2*, po leczeniu co najmniej 2 liniami terapii opartej na platynie. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu 3 fazy kontrolowanym placebo (*ARIEL3*) wykazano poprawę w ocenianym przez badacza PFS dla rukaparybu w porównaniu z placebo: dla populacji z mutacją *BRCA* (16,6 miesiąca vs. 5,4 miesiąca; HR=0,23, p <0,001) i populacją ITT (10,8 miesiąca vs. 5,4 miesiąca; HR=0,36, p <0,001). Skuteczność niraparybu potwierdzono w wielonarodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy, (badanie *NOVA*), w którym pacjenci byli stratyfikowani w oparciu o status mutacji dziedzicznej w genie BRCA (kohorta *gBRCAmut* i kohorta *non-gBRCAmut*). Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1, aby otrzymać 300 mg niraparyb lub placebo. Aby ocenić skuteczność niraparybu w różnych histologiczne podtypach raka jajnika, kohorta *non-gBRCAmut* została dalej sklasyfikowana pod względem statusu HRD - HRDpos i HRDneg na podstawie testu *myChoice HRD™* (ang. *Myriad Genetics*). Całkowita liczba włączonych pacjentów wyniosła 553; 203 przypisano do kohorty *gBRCAmut* (138 w ramieniu

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		• **język:** Brak danych	niraparybu i 65 w ramieniu placebo), podczas gdy pozostałych 350 pacjentów przydzielono do kohorty *non-gBRCAmut* (234 vs 116 dla niraparyb vs placebo). W kohorcie pacjentek z mutacją genów *gBRCAmut* mediana PFS wyniosła 21 miesięcy dla terapii niraparybem przy 5,5 miesiącach dla placebo [HR=0,27; 95% CI: 0,17; 0,4]. W kohorcie *non-gBRCAmut*, u pacjentów z dodatnim wynikiem HRD stwierdzono medianę PFS odpowiednio 12,9 miesiąca i 3,8 miesiąca dla niraparybu i placebo [HR=0,38; 95% CI: 0,24; 0,59]. Mediana PFS w kohorcie *non-gBRCAmut*, niezależnie od statusu HRD wyniosła 9,3 miesiąca dla niraparybu w porównaniu z 3,9 miesiąca dla placebo [HR=0,45; 95% CI: 0,34; 0,61]. **Wnioski:** Rola inhibitorów PARP w naprawie DNA i terapii przeciwnowotworowej jest istotna. Niraparyb jest pierwszym z grupy inhibitorów PARP, który zyskał światową zgodę na stosowanie w terapii podtrzymującej pacjentek z nawrotowymi nowotworami ginekologicznymi, niezależnie od mutacji genów *BRCA,* czy statusu HRD. Terapia podtrzymująca stanowi zaś ważny element leczenia przy chemioterapii dla pacjentek, które otrzymały pozytywną odpowiedź na wcześniejsze leczenie związkami platyny. Stosowanie inhibitorów PARP, w tym niraparybu, przyczynia się do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).
***Zhou 2017* [49]** Źródło finansowania: brak danych Podtyp badania: IA	**Cel:** Określenie częstości występowania i ryzyka względnego poważnych zdarzeń toksyczności hematologicznej pośród pacjentów leczonych inhibitorami PARP **Synteza wyników:** Przegląd systematyczny z metaanalizą **Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem**: Od stycznia 2000 r. do maja 2017 r.	**Populacja:** Pacjenci leczeni inhibitorami PARP **Interwencje:** Inhibitory PARP **Komparatory:** Placebo **Punkty końcowe:** Bezpieczeństwo: częstość występowania poważnych (stopień 3 lub 4) zdarzeń niepożądanych toksyczności	**Włączone badania:** Włączono 12 randomizowanych badań klinicznych (RCT) obejmujących w sumie 2479 pacjentów. Pięć badań dotyczyło raka jajnika (*Mirza 2016, Oza 2015, Ledermann 2012, Kummar 2015, Kaye 2012*), dwa badania niedrobnokomórkowego raka płuc (*Chabot 2017, Ramalingam 2017*), dwa badania dotyczyły raka piersi (*Rugo 2016, Han 2017*), po jednym badaniu: czerniaka (*Middleton 2010*), raka żołądka (*Bang 2015*) i drobnokomórkowego raka płuc (*Pietanza 2016*). Spośród włączonych badań w czterech badaniach oceniano olaparyb *(Oza 2015, Bang 2015, Ledermann 2012, Kaye 2012*), w siedmiu badaniach oceniano weliparyb (*MIddleton 2015, Kummar 2015,*

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): Krytycznie niska	hematologicznej; zdarzenia klasyfikowano wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) of the National Cancer Institute. **Metodyka:** • **typ badania:** Randomizowane badania kontrolne (RCT) w II lub III fazie • **przeszukiwane bazy:** *PubMed, Embase,* abstrakty prezentowane na corocznych spotkaniach *American Society of Clinical Oncology* oraz *European Society of Clinical Oncology, ClinicalTrials.gov* • **słowa kluczowe:** *„olaparib", „niraparib", „veliparib", „rucaparib", „talazoparib", „PARP inhibitors", „RCT", „cancer"* • **kryteria wykluczenia:** Badania w fazie I oraz jednoramienne badania w fazie II • **język:** Angielski	*Chabot 2017, Rugo 2016, Ramalingam 2017, Pietanza 2016, Han 2017*), podczas gdy niraparyb tylko w jednym badaniu (*Mirza 2016*). **Wyniki:** **Zdarzenie niepożądane** / **Częstość występowania (95% CI)** / **RR (95% CI)** **Neutropenia** — 32,9% (20,5%;48,3%) — 2,11 (1,31;3,40) **Trombocytopenia** — 15,9% (9,5%;25,4%) — 2,42 (1,23;74,76) **Anemia** — 9,1% (5,1%; 15,7%) — 2,27 (1,08; 4,81) Poważne zdarzenia niepożądane o charakterze hematologicznym odnotowano we wszystkich ramionach terapeutycznych inhibitorów PARP. Odsetki poważnej neutropenii, trombocytopenii i niedokrwistości u pacjentów otrzymujących PARP wyniosły odpowiednio 32,9% (95% CI: 20,5%; 48,3%), 15,9% (95% CI: 9,5%; 25,4%) i 9,1% (95% CI: 5,1%; 15,7%). Ryzyko względne (RR) wystąpienia toksyczności hematologicznej w porównaniu do leczenia kontrolnego w tym samym badaniu wyniosło: RR dla neutropenii, trombocytopenii i anemii odpowiednio 2,11 (95% CI: 1,31; 3,40; p = 0,002), 2,42 (95% CI: 1,23; 74,76; p = 0,011) i 2,27 (95% CI: 1,08; 4,81; p = 0,032). **Zdarzenie niepożądane** / **RR (95% CI)** — **Olaparyb** / **NIR** / **Weliparyb** / **p** **Neutropenia** — 1,34 (1,02; 1,77) / 11,71 (3,74; 36,64) / 2,33 (1,09; 5,01) / 0,001 **Trombocytopenia** — 0,77 (0,25; 2,42) / 60,48 (8,52; 429,25) / 1,97 (1,11; 3,48) **Anemia** — 1,50 (0,77; 2,95) / 91,47 (5,71; 1 464,7) / 1,44 (0,74; 2,80) **Leczenie kontrolne** — **Placebo** / **CTX-1 lek** / **PC** **Neutropenia** — 11,71 (3,74; 36,64) / 3,52 1,49; 8,31) / 1,05 0.86;1.29 **Trombocytopenia** — 60,48 (8,52; 429,25) / 3,44 (1,27; 9,33) / 1,09 (0,73; 1,62) **Anemia** — 17,00 (3,22; 89,82) / 1,88 (0,93; 3,78) / 1,18 (0,56; 2,48)

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski

Aby oszacować ryzyko względne (RR) występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w zależności zastosowanego PARP, obliczono RR w zależności od konkretnego leku. Dla niraparybu obliczony wskaźnik ryzyka względnego wykazal istotnośc statystyczna dla neuneutropenii wyniósł RR=11,71 (95% CI: 3,74; 36,64, p<0,001), trombocytopenii RR=60,48 (95% CI: 8,52; 429,25, p<0,001) i anemii RR=91,47 (95% CI: 5,71; 1464,79, p = 0,001). U pacjentów leczonych olaparybem obliczono ryzyko względne wykazywało istotność statystyczną dla neutropenii RR=1,34 (95% CI: 1,02; 1,77, p=0,037). Olaparyb związany jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnej neutropenii, natomiast niraparyb – ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnej trombocytopenii, anemii i neutropenii.

Metaanaliza		
Zdarzenie niepożądane	**Częstość występowania (95% CI)**	**RR (95% CI)**
Neutropenia	32,9 (20,5; 48,3)	2,11 (1,30;3,40)
Trombocytopenia	15,9 (9,5; 25,4)	2,42 (1,22; 4,76)
Anemia	9,1 (5,1; 15,7)	2,27 (1,08;4,81)

Przeprowadzona metaanaliza (na podstawie badań: *Oza 2015, Kaye 2012, Bang 2015, Ledermann 2012, Mirza 2016, Kummar 2015, Middleton 2015, Ramalingam 2017, Rugo 2016, Chabot 2017*) wykazała, że leczenie inhibitorami PARP było powiązane ze znacznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia toksyczności hematologicznej. W przypadku olaparybu i weliparybu, najczęstszą ciężką hematologiczną AE była neutropenia. Profil toksyczności hematologicznej niraparybu różni się od profilu olaparybu i weliparybu; trombocytopenia i niedokrwistość były najczęstszymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi niraparybu, które występowały częściej we wczesnych cyklach leczenia.

Przegląd systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			Wnioski Toksyczność inhibitorów PARP wydaje się być podobna do leków cytotoksycznych. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3–4 były nudności, wymioty i toksyczność hematologiczna, prowadząca do opóźnień i przerw w dawkowaniu. Leczenie z użyciem inhibitorów PARP wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia toksyczności hematologicznej. W związku z tym istotne jest częste monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia toksyczności.

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Zejula® (substancja czynna: niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie chemioterapii. Populacja obejmuje zarówno pacjentki z mutacją genów *BRCA1/2,* jak i bez stwierdzonej mutacji genów*BRCA1/2*.

Adekwatnym komparatorem dla produktu leczniczego Zejula® jest (na podstawie APD):

- monoterapia podtrzymująca olaparybem w postaci kapsułek (produkt leczniczy Lynparza®) dla podgrupy chorych z mutacją genów *BRCA1/2*;
- postępowanie polegające na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i/lub podawaniu placebo (strategia *„watch and wait", „routine surveillance"*) dla podgrupy chorych bez stwierdzonej mutacji genów *BRCA1/2*.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efekty leczenia produktem leczniczym Zejula® z postępowaniem polegającym na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i podawaniu placebo – badanie *NOVA.*

Wyniki badania *NOVA* zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych publikacji (*Mirza 2016* [16], *Oza 2018* [17], *Matulonis 2019* [26], *Del Campo 2019* [18], *Fabbro 2019* [22]. Odnaleziono również dane w źródłach nieopublikowanych: w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [20]. Badanie *Fabbro 2019* [22] to retrospektywna analiza w subpopulacji pacjentów z podziałem wiekowym wynoszącym <70 lub ≥70 lat. Wyniki z badania *Fabbro 2019* zostały zamieszczone w Rozdziale 7.5.2 (Poszerzona ocena bezpieczeństwa).

Korzystano również z dostępnego *online* protokołu badania jako materiału dodatkowego do badania *NOVA* [19] oraz z dostępnego *online* raportu EMA [21]. Zidentyfikowano również materiały konferencyjne (*Matulonis 2017* [23], *Juden 2019* [24, 25], *Mirza 2019* [27]), w których przedstawiono dodatkowe dane z zakresu PFS oraz bezpieczeństwa.

W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane ze źródeł dodatkowych – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku korzystania z danych innych niż dane z publikacji oznaczono je odpowiednio.

Pod względem metodologicznym badanie *NOVA* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją - podtyp IIA wg wytycznych HTA). Badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie przewagi niraparybu nad interwencją kontrolną (placebo) – hipoteza *superiority*, a uzyskane wyniki stanowiły podstawę dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Zejula® na terytorium Unii Europejskiej.

Populację badania stanowiły dorosłe pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, zarówno ze stwierdzoną mutacją germinalną (dziedziczną) w genie *BRCA (gBRCAmut)*, jak i bez obecności mutacji dziedzicznej w genie *BRCA (non-gBRCAmut)*, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie chemioterapii. Zidentyfikowane badanie *NOVA* spełnia zatem

predefiniowane kryteria włączenia do analizy w przypadku podgrupy chorych bez stwierdzonej mutacji w obrębie genu *BRCA1/2*.

Nie zidentyfikowano prób klinicznych, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną niraparybu z olaparybem w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z dziedziczną i/lub somatyczną mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*.

W związku z powyższym, przeprowadzono dodatkową strategię wyszukiwania doniesień naukowych dla interwencji alternatywnej (olaparyb) w celu identyfikacji prób klinicznych, umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej niraparyb vs olaparyb, przez wspólną grupę referencyjną (PL).

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne analizujące efektywność kliniczną olaparybu z placebo w analizowanej populacji pacjentów, tj. badanie *STUDY 19* (*Ledermann 2012, Ledermann 2014, Ledermann 2016a, Ledermann 2016b, Friedlander 2018*).

Na podstawie odnalezionych prób (przedstawionych powyżej), analiza główna niniejszego raportu (tj. przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych) we wnioskowanej populacji pacjentów będzie składać się z:

- **Bezpośredniej analizy porównawczej efektywności klinicznej niraparybu z placebo w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej bez stwierdzonej mutacji genów *BRCA1/2*;**
- **Pośredniej analizy porównawczej efektywności klinicznej niraparybu z olaparybem w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej z mutacją genów *BRCA1/2*.**

W Załącznikach niniejszego raportu zostaną przedstawione wyniki dotyczące:

- Porównania bezpośredniego olaparybu z placebo (Załącznik 11.7), celem przeprowadzenia porównania pośredniego niraparybu z olaparybem;
- Skuteczności klinicznej niraparybu vs placebo w ogólnej populacji pacjentów (tj. łącznie dla populacji z *gBRCAmut* oraz *non-gBRCAmut*) na podstawie badania *NOVA* (Załącznik 11.5).

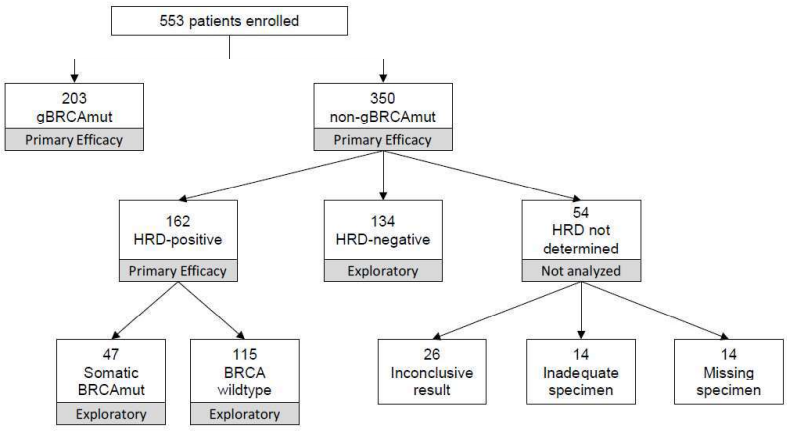
Dane z zakresu oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa zaczerpnięto z następujących prób klinicznych: *NOVA* (dla niraparybu) oraz *STUDY 19* (dla olaparybu).

4. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NIR VS PL W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM DOROSŁYCH PACJENTEK Z RAKIEM JAJNIKA, JAJOWODU I OTRZEWNEJ W PODGRUPIE CHORYCH BEZ STWIERDZONEJ MUTACJI GENÓW *BRCA1/2*

W ramach systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją, porównujące leczenie podtrzymujące niraparybem w monoterapii (NIR) do postępowania polegającego na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i/lub podawaniu placebo (PL): badanie *NOVA*.

Analizowaną populacją pochodzącą z badania *NOVA* stanowiły dorosłe pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej bez stwierdzonej mutacji dziedzicznej w genie *BRCA* (*non-gBRCAmut*), u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny (po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia). Szczegółowy przepływ pacjentów badania *NOVA* przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Przepływ pacjentów włączonych do badania *NOVA* [16]



gBRCAmut - mutacja dziedziczna (germinalna) w obrębie genu *BRCA*; ***non-gBRCAmut*** - brak mutacji dziedzicznej w obrębie genu *BRCA;* ***somatic BRCAmut*** *(sBRCAmut)* - mutacja somatyczna w obrębie genu *BRCA;* ***BRCA wildtype*** *(BRCAwt)* - mutacja *BRCA* typu „dzikiego" w genie *BRCA;* ***HRD-negative*** *(HRDneg)* – negatywny wynik testu HRD; ***HRD-positive*** *(HRDpos)* – pozytywny wynik testu HRD

W grupie pacjentek bez stwierdzonej dziedzicznej mutacji genów *BRCA* (*non-gBRCAmut*), autorzy badania wyróżnili subpopulację ze względu na status HRD, oznaczający niedobór homologicznej rekombinacji (ang. *homologous recombination deficiency*):

- *HRDpos* (pozytywny wynik testu HRD) – populacja pacjentek, u których stwierdzono niedobór homologicznej rekombinacji w mechanizmie naprawy DNA;
- *HRDneg* (negatywny wynik testu HRD) – populacja pacjentek, u których wykryto obecność homologicznej rekombinacji.

Ocena obecności niedoboru homologicznej rekombinacji (HRD) została wykonana za pomocą testu myChoice® *HRD* na skrawkach tkankowych pobranych podczas diagnostyki pierwotnej lub podczas wznowy. W obrębie grupy *HRDpos* wyodrębniono:

- podgrupę *sBRCAmut*, czyli populację pacjentek ze stwierdzoną somatyczną mutacją genów *BRCA*;

- podgrupę *BRCAwt,* czyli populację pacjentek z mutacją *BRCA* typu „dzikiego", rozumianą jako brak stwierdzonej dziedzicznej lub somatycznej mutacji genów *BRCA*.

W populacji pacjentek *non-gBRCAmut* mediana liczby cykli leczenia była większa w grupie leczonej niraparybem (8 cykli) niż w grupie otrzymującej placebo (5 cykli). Należy ponadto podkreślić, iż pacjentki leczone niraparybem częściej kontynuowały leczenie przez ponad 12 miesięcy (34,2%) niż pacjentki otrzymujące placebo (21,1%). Wskaźnik *compliance* (mediana) w grupie NIR wynosił ok. 90%, natomiast w grupie PL: >99%.

Mediana okresu obserwacji (ang. *follow-up*) z datą odcięcia *cut-off* na 30 maja 2016 r. wynosiła 17,5 miesięcy dla populacji *non-gBRCAmut.* Pacjentki najczęściej otrzymywały niraparyb w dawce 200 mg.

W Załączniku w Rozdziale 11.7 przedstawiono schemat redukcji dawki w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej i niehematologicznej. Szczegółowa charakterystyka badania *NOVA* znajduje się w Załączniku 11.4.

4.1. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Przeżycie bez progresji choroby (PFS);
- Przeżycie całkowite (OS);
- Okres bez chemioterapii (CFI) oraz czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST);
- Kolejna terapia przeciwnowotworowa;
- Ocena objawów choroby wg FOSI;
- Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L;
- Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia.

Dodatkowo, w analizie uwzględniono oszacowany przez autorów publikacji *Matulonis 2019* średni czas bez objawów choroby i toksyczności leczenia (ang. *time without symptoms and toxicity*, TWiST). Definicje omawianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku: „*Charakterystyka badań włączonych do przeglądu*" w Rozdziale 11.4.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *NOVA* było przeżycie bez progresji choroby (PFS) w ocenie IRC (ang. *Independent Review Committee*).

W badaniu *NOVA* ocena skuteczności została przeprowadzona dla populacji ITT (z wyjątkiem oceny wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. *patient-reported outcomes,* PRO).

Mediana okresu obserwacji (ang. *follow-up*) z datą odcięcia *cut-off* wynosi 16,9 miesięcy (zakres: 13,8; 21,4) dla populacji ogółem. Najdłuższy okres obserwacji w momencie zakończenia zbierania danych wynosił 24 miesiące.

4.1.1. Przeżycie bez progresji choroby

W badaniu *NOVA g*łówny parametr oceny skuteczności w odniesieniu do PFS zdefiniowano prospektywnie na podstawie niezależnej, scentralizowanej oceny metodą ślepej próby.

W populacji pacjentek *non-gBRCAmut* przeciętny czas obserwacji pacjentek (mediana) wynosił 17,5 miesiąca w punkcie odcięcia 30 maj 2016 r.

W przypadku analizy tego punktu końcowego zidentyfikowano również dane dla podgrupy pacjentek *BRCAwt* oraz *HRDneg.* Wyniki w zakresie subpopulacji *HRDneg* przedstawiono w Załączniku 11.6. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Skuteczność: przeżycie bez progresji choroby w podgrupach: *non-gBRCAmut* oraz *BRCAwt*; NIR vs PL (*NOVA*)

Populacja	I	N	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]*	HR (95% CI); wartość p
Ocena IRC#					
non-gBRCAmut	**NIR**	234	9,3 (7,2; 11,2)[&,$]	5,4	0,45 (0,34; 0,61) p<0,001**
	PL	116	3,9 (3,7; 5,5)[&,$]		
BRCAwt	**NIR**	71	9,3	5,6	0,38 (0,23; 0,63) p<0,001**
	PL	44	3,7		
Ocena badacza					
non-gBRCAmut	**NIR**	234	8,7 (7,3; 10,0)^	4,4	0,53 (0,405; 0,683)^ p<0,0001**
	PL	116	4,3 (3,7; 5,5)^		
Odsetek pacjentów bez progresji lub zgonu$ w populacji *non-gBRCAmut*					
12 miesięcy	**NIR**	234	41%		
	PL	116	14%		
18 miesięcy	**NIR**	234	30%		
	PL	116	12%		
24 miesiące	**NIR**	234	27%		
	PL	116	12%		
Prawdopodobieństwo PFS (95% CI)¥ w populacji *non-gBRCAmut*					
12 miesięcy±	**NIR**	234	0,41 (0,33; 0,48)		
	PL	116	0,14 (0,08; 0,22)		
18 miesięcy±	**NIR**	234	0,30 (0,23; 0,38)		
	PL	116	0,12 (0,06; 0,21)		
24 miesięcy±	**NIR**	234	0,27 (0,19; 0,35)		
	PL	116	0,12 (0,06; 0,21)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Dane zaczerpnięte z dokumentu EMA; #IRC - ocena Niezależnego Komitetu Oceniającego (ang. *Independent Review Committee*); ±Dane zaczerpnięte z materiałów konferencyjnych *Matulonis 2017* [23]; ¥Do oszacowania prawdopodobieństwa PFS zastosowano metodę Kaplana-Meiera; wyniki przedstawiono po 12, 18 i 24 miesiącach od randomizacji, czyli około 18, 24 i 30 miesięcy zastsowanej chemioterapii; **Różnica NIR vs PL istotna statystycznie (p<0,05); &Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov;* $Dane zaczerpnięte z materiałow konferencyjnych *Juden 2019* oraz *Mirza 2019* (poster)

W populacji *non-gBRCAmut* mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (ocena IRC) wśród pacjentów stosujących NIR była ponad 2-krotnie dłuższa niż mediana u pacjentów stosujących PL - wydłużenie mediany czasu do progresji o 5,4 miesiąca. Zastosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z grupy *non-gBRCAmut* pozwoliło na istotną statystycznie (p<0,001) redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika w porównaniu z grupą leczoną placebo o 55%; HR=0,45 (95% CI: 0,34; 0,92).

Zastosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym w podgrupie pacjentek z *BRCAwt* pozwoliło także na istotną statystycznie (p<0,001) redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika w porównaniu z placebo o 62%; HR=0,38 (95% CI: 0,23; 0,63. Mediana czasu do progresji wydłużyła się o 5,6 miesiąca.

W ocenie badacza w populacji *non-gBRCAmut* mediana czasu trwania przeżycia bez progresji choroby wyniosła odpowiednio 8,7 miesięcy w grupie chorych stosujących niraparyb oraz 4,3 miesięcy w grupie chorych przyjmujących placebo (wydłużenie mediany czasu do progresji o 4,4 miesiąca). Zastosowanie w leczeniu

podtrzymującym u pacjentek z *non-gBRCAmut* niraparybu zamiast placebo pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika o 47%.

W ramach badania *NOVA* w populacji *non-gBRCAmut* przeprowadzono również analizę przeżycia wolnego od progresji (PFS) w predefiniowanych podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, rasę, region, czas do progresji przed włączeniem do badania, stosowanie bewacyzumabu, najlepszą odpowiedź na terapię z zastosowaniem platyny, terapię przy zastosowaniu platyny w przedostatnim oraz ostatnim leczeniu, całkowita liczbę wcześniejszych schematów z platyną oraz skumulowaną liczbę wcześniejszych schematów chemioterapii. Szczegółowe dane zamieszczono w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 11.6.).

4.1.2. Przeżycie całkowite

W badaniu *NOVA* data najbardziej aktualną analizę całkowitego przeżycia (OS) wykonano dla daty odcięcia: 30 maj 2016. W momencie odcięcia danych *cut-off* dla analizy pierwszorzędowego punktu końcowego PFS, dane dla OS są niedojrzałe, a zatem poniższe wnioskowanie powinno zostać zweryfikowane po osiągnięciu dojrzałości danych. Poziom dojrzałości danych wynosił 75%.

Wyniki analizy OS w populacji *non-gBRCAmut* badania *NOVA* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Skuteczność: przeżycie całkowite w populacji *non-gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*)

Punkt końcowy	I	N	n (%)^	HR (95% CI)^
OS^	**NIR**	234	-	0,74 (0,452; 1,200)
	PL	116	-	
Zgony	**NIR**	234	44 (19)	-
	PL	116	27 (23)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Dane zaczerpnięte z dokumentu EMA

W badaniu *NOVA* w okresie obserwacji *follow-up* w populacji *non-gBRCAmut* odnotowano ogółem wystąpienie 71 zgonów. W grupie chorych leczonych niraparybem zmarło 44 chorych (19%), natomiast w grupie otrzymującej placebo odnotowano 27 zgonów (23%). Mediana OS w populacji *non-gBRCAmut* nie została osiągnięta. Wartość HR wynosiła 0,74 (95% CI: 0,452; 1,200).

W dokumencie EMA wskazano, iż pacjenci nadal będą obserwowani pod kątem oceny przeżycia calkowitego (OS) [21].

4.1.3. Okres bez chemioterapii oraz czas do pierwszej kolejnej terapii

W badaniu *NOVA* jako punkty końcowe analizowano: okres bez chemioterapii (ang. *chemotherapy-free interval,* CFI) oraz czas do pierwszej kolejnej terapii (ang. *time to first subsequent therapy,* TFST). Analizowano również odsetki pacjentek, które otrzymały dowolną, kolejną terapię przeciwnowotworową. Wyniki analizy CFI oraz TFST w populacji *non-gBRCAmut* badania *NOVA* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Skuteczność: CFI, TFST oraz częstość stosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej w populacji *non-gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*)

Punkt końcowy	I	N	n (%)^&	Wzkaźnik zdarzeń, n (%)&	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]*	HR (95% CI); wartość p
CFI	**NIR**	234	104 (44,4)	130 (55,6)	12,7 (11,0; 14,7)	4,1	

Punkt końcowy	I	N	n (%)^&	Wzkaźnik zdarzeń, n (%)&	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]*	HR (95% CI); wartość p
	PL	116	35 (30,2)	81 (69,8)	8,6 (6,9; 10,0)		0,50 (0,37; 0,67) p<0,001**
TFST	**NIR**	234	96 (41,0)	138 (59,0)	11,8 (9,7; 13,1)	4,6	0,55 (0,41; 0,72) p<0,001**
	PL	116	29 (25,0)	87 (75,0)	7,2 (5,7; 8,5)		

NE – nieosiągnięto; ^Dane cenzorowane *(censored observation);* *Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Różnica NIR vs PL istotna statystycznie (p<0,05); &Dane zaczerpnięte z dokumentu EMA

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż mediana czasu bez konieczności wdrożenia chemioterapii (CFI) w populacji pacjentek *non-gBRCAmut* leczonych niraparybem wynosiła 12,7 miesięcy, natomiast w grupie pacjentek otrzymujących placebo wynosiła 8,6 miesięcy (odroczenia terapii przeciwnowotworowej przeciętnie o 4,1 miesiąca). Wartość HR wynosiła 0,50 (95% CI: 0,37; 0,67), co oznacza, że leczenie NIR zamiast placebo pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka konieczności wprowadzenia terapii przeciwnowotworowej o 50%.

Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym w populacji pacjentek *non-gBRCAmut* niraparybu zamiast placebo pozwoliło ponadto na istotną statystycznie redukcję ryzyka konieczności podjęcia pierwszej kolejnej linii terapii raka jajnika o 45% (odroczenia pierwszej kolejnej terapii przeciętnie o 4,6 miesiąca).

Udowodniono, że chemioterapii w przypadku nawrotu choroby ma negatywny wpływ na jakość życia pacjentek [36] i dlatego niezwykle istotna jest możliwość wydłużenia czasu do kolejnych terapii przy zastosowaniu leczenia podtrzymującego.

Czas do pierwszej kolejnej terapii oraz okres bez chemioterapii odzwierciedla zatem okres, w którym pacjentki odnotowują korzyść kliniczną w postaci poprawy lub braku pogorszenia jakości życia oraz unikają toksycznego wpływu chemioterapii. **Wdrożenie leczenia podtrzymującego niraparybem powoduje zatem wydłużenie czasu do podjęcia kolejnej chemioterapii, a tym samym pozwala dłużej utrzymać pacjentki w lepszej kondycji / lepszej jakości życia (wydłuża czas, w którym pacjentki nie odnotowują pogorszenia jakości życia).**

4.1.4. Przeżycie bez progresji choroby po pierwszej kolejnej terapii

Autorzy badania *NOVA* analizowali przeżycie bez progresji choroby po pierwszej kolejnej terapii (PFS2) w populacji *non-gBRCAmut*. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Skuteczność: PFS2 w populacji *non-gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*)

Punkt końcowy	I	N	n (%)^&	Wzkaźnik zdarzeń, n (%)&	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]*	HR (95% CI); wartość p
PFS2	**NIR**	234	132 (56,4)	102 (43,6)	18,6 (16,2; 21,7)	3	0,69 (0,49; 0,96) p=0,03**
	PL	116	60 (51,7)	56 (48,3)	15,6 (13,2; 20,9)		

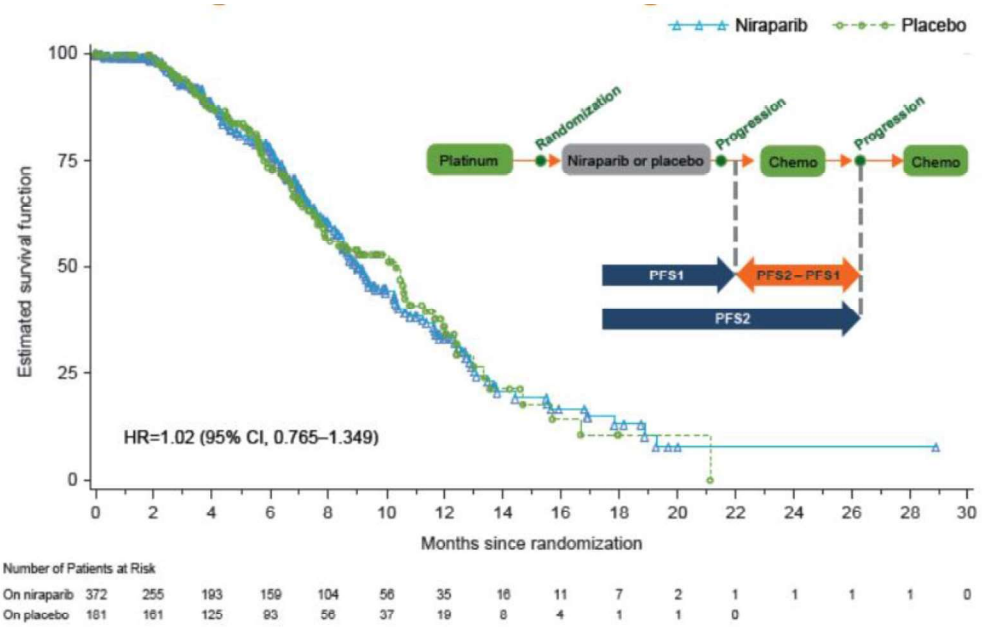
*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Dane cenzorowane (*censored observation*), dane zaczerpnięte z dokumentu EMA; &Dane zaczerpnięte z dokumentu EMA; **Różnica NIR vs PL istotna statystycznie (p<0,05)

Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym w populacji pacjentek *non-gBRCAmut* niraparybu zamiast placebo pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu z powodu raka jajnika po

pierwszej kolejnej terapii o 31% (wydłużenie mediany czasu do progresji po pierwszej kolejnej terapii o 3 miesiące).

Ponadto w materiałach konferencyjnych *Matulonis 2017* [23] przedstawiono różnicę pomiędzy PFS2, a PFS (PFS2-PFS). Wyniki przedstawiono na poniższym wykresie i dotyczą jedynie populacji ogółem tj. *gBRCAmut* oraz *non-gBRCAmut*.

Wykres 2. Ocena skuteczności: PFS2-PFS w populacji ogółem (*Matulonis 2017*)



Podobieństwo w ocenie PFS2-PFS pomiędzy niraparybem a placebo wskazuje, że oceniana interwencja nie wykazuje zmniejszonego wpływu na korzyść kolejnej terapii.

4.1.5. Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*)

Bezpośredni pomiar samopoczucia chorych i zakres ich funkcjonowania w życiu codziennym określane są jako punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PRO). Stanowią punkt końcowy z pogranicza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej opcji terapeutycznej.

Dane dla poszczególnych wskaźników przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1.5.1. Ocena objawów choroby wg FOSI

W badaniu *NOVA* ocenę objawów raka jajnika przeprowadzono przy wykorzystaniu wskaźnika FOSI (ang. *FACT/NCCN Ovarian Symptom Index),* którego wartość wyliczano na podstawie określonych pozycji w kwestionariuszu FACT-O (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian*).

Wartość FOSI obliczano jako sumę punktów uzyskanych w odpowiedzi na pytania dotyczące 8 następujących objawów: braku energii, wymiotów, bólu, nudności, obrzęku w okolicy żołądka, obaw związanych z pogorszeniem stanu zdrowia, zadowolenia z aktualnej jakości życia i skurczów w okolicy żołądka. Wymiary oceniane są przy zastosowaniu 5-stopniowej skali Likerta. Dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę (wyższy wynik oznacza mniej objawów).

Początkowa wartość wskaźnika FOSI wynosiła 25,4 (SD=3,92) w grupie pacjentek leczonych NIR oraz 25,0 (SD=4,07) w grupie pacjentek otrzymujących PL; podczas skriningu wartość wskaźnika FOSI wynosiła 25,0 w grupie NIR oraz 24,9 w grupie PL.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Skuteczność: ocena objawów choroby wg FOSI w populacji *non-gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*)

Punkt końcowy	I	N*	Średnia wartość końcowa	Średnia zmiana liczby punktów w skali FOSI (SD)*	Róznica zmian (95% CI)^	Wartość p^
Ocena FOSI po 2 cyklu	**NIR**	181	24,0	-1,0 (3,78)	-0,70 (-1,49; 0,09)	0,082
	PL	97	24,6	-0,3 (2,84)		
Ocena FOSI po 4 cyklu	**NIR**	150	24,3	-0,7 (4,16)	0,20 (-0,96; 1,36)	0,734
	PL	77	24,0	-0,9 (4,23)		
Ocena FOSI po 6 cyklu	**NIR**	124	24,7	-0,2 (3,76)	0,70 (-0,46; 1,86)	0,236
	PL	50	23,7	-0,9 (3,43)		
Ocena FOSI po progresji	**NIR**	119	22,5	-2,5 (5,81)	-0,70 (-2,10; 0,70)	0,326
	PL	76	22,9	-1,8 (4,13)		

*Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov;* ^Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż w czasie trwania badania *NOVA* w populacji *non-gBRCAmut* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentkami leczonymi niraparybem a chorymi otrzymującymi placebo w zakresie oceny objawów choroby wg FOSI w trakcie leczenia (ocena po 2, 4, 6 cyklu), jak również po progresji choroby.

4.1.5.2. Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L

Autorzy badania *NOVA* ocenę jakości życia pacjentów przeprowadzili przy wykorzystaniu skali EQ-5D-5L.

Kwestionariusz EQ-5D-5L uwzględnia 5 wymiarów jakości życia: poruszanie się, samoobsługę, zdolność do wykonywania zwykłych czynności, odczuwanie bólu/dyskomfortu, odczuwanie niepokoju/przygnębienia. Wymiary oceniane są przy zastosowaniu 5-stopniowej skali Likerta. Dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę.

Początkowa wartość w skali EQ-5D-5L wynosiła 0,837 (SD=0,12) w grupie pacjentek leczonych NIR oraz 0,824 (SD=0,14) w grupie pacjentek otrzymujących PL; podczas skriningu wartość w skali EQ-5D-5L wynosiła 0,839 w grupie NIR oraz 0,836 w grupie PL.

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Skuteczność: ocena jakości życia wg EQ-5D-5L w populacji *non-gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*)

Punkt końcowy	I	N*	Średnia wartość końcowa	Średnia zmiana liczby punktów w skali (SD)*	Róznica zmian (95% CI)^	Wartość p^
EQ-5D-5L po 2 cyklu	**NIR**	186	0,834	-0,01 (0,10)	0,00 (-0,02; 0,03)	0,752
	PL	97	0,824	-0,01 (0,10)		
EQ-5D-5L po 4 cyklu	**NIR**	155	0,839	-0,004 (0,1077)	0,01 (-0,02; 0,04)	0,442
	PL	80	0,819	-0,014 (0,0870)		
EQ-5D-5L po 6 cyklu	**NIR**	127	0,848	0,005 (0,1097)	0,02 (-0,02; 0,05)	0,335
	PL	50	0,821	-0,011 (0,0949)		
EQ-5D-5L po progresji	**NIR**	121	0,800	-0,042 (0,1465)	0,01 (-0,03; 0,05)	0,622
	PL	78	0,780	-0,052 (0,1354)		

*Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov;* ^Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wyniki leczenia w opinii pacjentów (PRO) oceniane na podstawie walidowanego kwestionariusza EQ-5D-5L wskazują, iż pacjentki w grupie otrzymującej niraparyb nie zgłaszały istotnych różnic względem poszczególnych parametrów w porównaniu z grupa chorych otrzymujących placebo.

4.1.5.3. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia

W badaniu *NOVA* analizowano jako punkt końcowy wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia.

Tabela 10. Wpływ AEs na jakość życia w populacji *non-gBRCAmut* (*NOVA*)

Punkt końcowy		FOSI; wartość p	EQ-5D-5L; wartość p	EQ-VAS; wartość p
Anemia	***Ogółem***	0,080	0,167	0,270
	≥3 stopień	0,134	0,103	0,029
Neutropenia	***Ogółem***	0,064	0,387	0,845
	≥3 stopień	0,180	0,304	0,502
Trombocytopenia	***Ogółem***	0,549	0,462	0,436
	≥3 stopień	0,702	0,205	0,961

Autorzy badania *NOVA* wykazali, iż toksyczność hematologiczna (anemia, trombocytopenia oraz neutropenia ogółem oraz ≥3 stopnia nasilenia) nie posiada istotnego negatywnego wpływu na jakość życia pacjentek z *non-gBRCAmut,* uwzględniając skalę FOSI, EQ-5D-5L oraz EQ-VAS.

4.1.5.4. Czas bez objawów choroby i toksyczności leczenia (ang. *time without symptoms and toxicity*, TWiST)

W publikacji *Matulonis 2019* jako punkt końcowy analizowano również czas bez objawów choroby i toksyczności leczenia (ang. *time without symptoms and toxicity*, TWiST). Ocena tego punktu końcowego została przedstawiona dla populacji pacjetek z *non-gBRCAmut*.

TWiST jest czasem będącym różnicą między czasem przeżycia wolnym od progresji choroby (PFS), a czasem występowania objawów niepożądanych, tj. toksyczności leczenia (ang. *time with toxicity*, TOX): TWiST = PFS – TOX.

Czas trwania toksyczności leczenia (TOX) został zdefiniowany jako liczba dni, w których pacjent doświadczył zdarzeń niepożądanych ≥2 stopnia nasilenia takich jak: zmęczenie, nudności i wymioty.

W przeprowadzonych przez autorów publikacji *Matulonis 2019* do badania *NOVA* oszacowaniach uwzględniono uogólnione rozkłady gamma w 20-letnim horyzoncie czasowym. PFS oraz TOX przedstawiono jako wartości średnie oszacowane na podstawie krzywych *Kaplana-Meiera*. Wyniki analizy podstawowej (ang. *base case*) oceny parametru analizy TWiST w populacji *non-gBRCAmut* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Czas bez objawów i toksyczności w populacji *non-gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*)

Punkt końcowy^		Niraparib	Placebo
Przeżycie bez progresji choroby (PFS), lata	Średnia (95% CI)	2,59 (1,60; 3,82)	1,14 (0,65; 1,98)
	Różnica średnich	**1,44 lat**	
Czas z toksycznością (TOX), lata	Średnia (95% CI)	0,13 (0,08; 0,17)	0,02 (0,01; 0,04)
	Różnica średnich	**0,10 lat**	
Czas bez objawów i toksyczności (TWiST), lata	Średnia (95% CI)	**2,46 lat**	**1,12 lat**
	Różnica średnich	**1,34 lat**	

^Oszacowano na podstawie uogólnionych rozkładów gamma w 20-letnim horyzoncie czasowym

Przeprowadzona przez autorów publikacji *Matulonis 2019* analiza wykazała, że leczenie podtrzymujące niraparybem przyniosło poprawę średniego TWiST w porównaniu z placebo (odpowiednio 2,46 lat vs 1,12 lat). Zastosowanie leczenia podtrzymującego niraparybem u pacjentek z *non-gBRCAmut* w porównaniu z placebo pozwoliło na wydłużenie czasu bez objawów choroby i toksyczności leczenia (TWiST) o 1,34 lat. Pacjentki otrzymujące niraparyb w ramach badania *NOVA* spędziły więcej czasu w stanie bez objawów choroby oraz toksyczności w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi placebo.

4.2. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa zastosowania niraparybu w monoterapii względem placebo analizowano następujące punkty końcowe:

- przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby);
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia ogółem (TEAEs), TEAEs związane z leczeniem, TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE, związane z leczeniem TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE, ciężkie TEAEs ogółem, ciężkie TEAEs związane z leczeniem, TEAEs prowadzące do czasowego zaprzestania leczenia, TEAEs prowadzące do redukcji dawki, TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, TEAEs prowadzące do zgonu,
- zdarzenia niepożądane związane z mielosupresją szpiku;
- poszczególne zdarzenia niepożądane w 1-4 stopniu nasilenia, ≥3 stopnia nasilenia oraz ≥2 stopnia nasilenia.

W badaniu *NOVA* ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona przede wszystkim w populacji ogółem. Wyjątek stanowi przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby), dla którego zidentyfikowano dane dotyczące populacji *non-gBRCAmut*. Ponadto w publikacji *Matulonis 2019* [26]

przedstawiono częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych ≥2 stopnia nasilenia w populacji *non-gBRCAmut*.

Wyniki przedstawione w pełnotesktowych publikacjach zostały przedstawione z datą odcięcia *cut-off* na 30 aja 2016 r.

W zakresie oceny bezpieczeństwa zidentyfikowano również długoterminowe dane pochodzące z materiałów konferencyjnych *Juden 2019* [24, 25] oraz *Mirza 2019* [27], w których przedstawiono wyniki z datą odcięcia *cut-off* na wrzesień 2017 r. Szczegółowe dane zostały przedstawione w Rozdziale 5.6.5.

4.2.1. Przerwanie leczenia

W badaniu *NOVA* jako punkt końcowy analizowano częstość przerwania leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby). Analizę tego punktu końcowego przeprowadzono w populacji bez mutacji *BRCA1/2*.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Przerwanie leczenia ogółem, z powodu AEs oraz z powodu progresji choroby w populacji pacjentek *non-gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*)

Punkt końcowy		I	N	n (%)*	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Przerwanie leczenia	*Ogółem*	**NIR**	231	185 (80,1)	**0,47 (0,24; 0,93)**	**11 (7; 100)**	**0,031**
		PL	114	102 (89,5)			
	Z powodu AEs	**NIR**	231	33 (14,3)	9,33 (2,20; 39,63)	8 (6; 16)	0,002
		PL	114	2 (1,8)			
	Z powodu progresji choroby	**NIR**	231	129 (55,8)	**0,21 (0,11; 0,37)**	**4 (3; 5)**	**<0,001**
		PL	114	98 (86)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla porównania NIR vs PL w populacji *non-gBRCAmut* wykazała, iż pacjentki stosujące niraparyb istotnie statystycznie (p=0,031) rzadziej przerywały leczenie ogółem w porównaniu z chorymi przyjmującymi PL (OR=0,47 [95%CI: 0,24; 0,93]). Obliczony parametr NNT wynosi 11 (95% CI: 7; 100), co oznacza, iż podając 11 pacjentkom NIR zamiast PL, uda się uniknąć jednego dodatkowego przypadku przerwania leczenia ogółem.

Również przerwanie leczenia z powodu progresji choroby występowało istotnie częściej u pacjentek otrzymujących placebo w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi niraparyb (OR=0,21 [95% CI: 0,11; 0,37]). Obliczony parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 5), co oznacza, iż podając 4 pacjentkom NIR zamiast PL, uda się uniknąć jednego dodatkowego przypadku przerwania leczenia z powodu progresji choroby. Oszacowana wartość wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Natomiast przerwanie leczenia z powodu AEs występowało istotnie częściej w grupie chorych otrzymujących niraparyb.

4.2.2. Poszczególne zdarzenia niepożądane ≥2 stopnia nasilenia

W publikacji *Matulonis 2019* zaprezentowane zostały liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne (niehematologiczne) zdarzenia niepożądane ≥2 stopnia nasilenia rejestrowane u co najmniej 10% pacjentów w populacji *non-gBRCAmut*.

We wskazanej publikacji wpływ hematologicznych zdarzeń niepożądanych - na przykład niedokrwistości, neutropenii i trombocytopenii - nie został oceniony, ponieważ zgodnie z wcześniejszą publikacją do badania *NOVA* (*Oza 2018* [17]) zostało wykazane, że toksyczność hematologiczna nie posiada istotnego negatywnego wpływu na jakość życia pacjentek.

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Poszczególne (niehematologiczne) AEs ≥2 stopnia nasilenia w populacji *non-gBRCAmut* (NOVA)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zmęczenie	**NIR**	231	73 (31,6)	3,59 (1,89; 6,81)	5 (4; 10)	<0,001
	PL	114	13 (11,4)			
Nudności	**NIR**	231	48 (20,8)	3,06 (1,44; 6,49)	8 (6; 21)	0,004
	PL	114	9 (7,9)			
Nadciśnienie	**NIR**	231	38 (16,5)	7,28 (2,20; 24,15)	8 (6; 14)	0,001
	PL	114	3 (2,6)			
Zaparcia	**NIR**	231	26 (11,3)	2,28 (0,91; 5,72)	-	0,078
	PL	114	6 (5,3)			
Ból głowy	**NIR**	231	4 (1,7)	1,99 (0,22; 18,02)	-	0,540
	PL	114	1 (0,9)			
Wymioty	**NIR**	231	11 (4,8)	0,76 (0,29; 2,03)	-	0,589
	PL	114	7 (6,1)			
Ból brzucha	**NIR**	231	21 (9,1)	0,85 (0,40; 1,80)	-	0,670
	PL	114	12 (10,5)			
Zakażenie dróg moczowych	**NIR**	231	16 (6,9)	2,05 (0,67; 6,27)	-	0,210
	PL	114	4 (3,5)			
Niestrawność	**NIR**	231	5 (2,2)	2,50 (0,29; 21,65)	-	0,405
	PL	114	1 (0,9)			
Ból pleców	**NIR**	231	10 (4,3)	0,99 (0,33; 2,96)	-	0,981
	PL	114	5 (4,4)			
Duszność	**NIR**	231	16 (6,9)	2,75 (0,79; 9,65)	-	0,113
	PL	114	3 (2,6)			
Zmniejszenie apetytu	**NIR**	231	16 (6,9)	4,17 (0,94; 18,45)	-	0,060
	PL	114	2 (1,8)			

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Biegunka	**NIR**	231	8 (3,5)	0,78 (0,25; 2,45)	-	0,673
	PL	114	5 (4,4)			
Ból stawów	**NIR**	231	8 (3,5)	1,33 (0,35; 5,10)	-	0,680
	PL	114	3 (2,6)			
Bezsenność	**NIR**	231	13 (5,6)	6,74 (0,87; 52,17)	-	0,068
	PL	114	1 (0,9)			
Zapalenie nosogar-dzieli	**NIR**	231	5 (2,2)	2,50 (0,29; 21,65)	-	0,405
	PL	114	1 (0,9)			
Wzdęcia	**NIR**	231	6 (2,6)	0,73 (0,20; 2,65)	-	0,636
	PL	114	4 (3,5)			
Zawroty głowy	**NIR**	231	6 (2,6)	10,23 (0,31; 338,76)	-	0,193
	PL	114	0			
Kaszel	**NIR**	231	3 (1,3)	5,55 (0,16; 196,60)	-	0,346
	PL	114	0			
Ból mięśni	**NIR**	231	5 (2,2)	1,24 (0,24; 6,49)	-	0,800
	PL	114	2 (1,8)			
Kołatanie serca	**NIR**	231	5 (2,2)	8,65 (0,26; 290,87)	-	0,229
	PL	114	0			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W populacji pacjentek bez mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* istotnie częściej w grupie chorych leczonych niraparybem rejestrowano zmęczenie, nudności oraz nadciśnienie ≥2 stopnia nasilenia.

Wyniki analizy statystycznej dla populacji pacjentek *non-gBRCAmut* wskazują, że szansa wystąpienia zmęczenia, nudności oraz nadciśnienia w stopniu nasilenia ≥2 jest większa odpowiednio 3,59; 3,09 i 7,28 razy od analogicznej szansy w grupie pacjentek leczonych placebo.

4.2.3. Zdarzenia niepożądane

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Zdarzenia niepożądane w populacji ogółem; NIR vs PL (*NOVA*)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
TEAEs ogółem^	**NIR**	367	367 (100)	26,59 (2,20; 321,29)	23 (12; 49)	0,010
	PL	179	171 (95,5)			
TEAEs związane z leczeniem	**NIR**	367	358 (97,5)	16,29 (7,80; 34,00)	4 (3; 5)	<0,001
	PL	179	127 (70,9)			
	NIR	367	272 (74,1)			

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE	**PL**	179	41 (22,9)	9,64 (6,33; 14,66)	2 (2; 3)	<0,001
Związane z leczeniem TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE	**NIR**	367	237 (64,6)	38,97 (18,58; 81,72)	2 (2; 2)	<0,001
	PL	179	8 (4,5)			
Ciężkie TEAEs ogółem	**NIR**	367	110 (30,0)	2,41 (1,51; 3,84)	7 (5; 14)	<0,001
	PL	179	27 (15,1)			
Ciężkie TEAEs związane z leczeniem	**NIR**	367	62 (16,9)	17,99 (4,35; 74,44)	7 (5; 9)	<0,001
	PL	179	2 (1,1)			
TEAE prowadzące do czasowego zaprzestania leczenia	**NIR**	367	253 (68,9)	41,92 (20,69; 84,92)	2 (2; 2)	<0,001
	PL	179	9 (5,0)			
TEAE prowadzące do redukcji dawki	**NIR**	367	244 (66,5)	11,67 (7,30; 18,66)	2 (2; 3)	<0,001
	PL	179	26 (14,5)			
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	**NIR**	367	54 (14,7)	7,55 (2,69; 21,19)	9 (6; 13)	<0,001
	PL	179	4 (2,2)			
TEAE prowadzące do zgonu	**NIR**	367	0	-	-	-
	PL	179	0			

^TEAE (*tretment-emergent adverse event*) zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia; *Obliczono na podstawie dostępnych danych

W ogólnej populacji pacjentek istotnie częściej w grupie chorych leczonych niraparybem rejestrowano TEAEs ogółem, TEAEs związane z leczeniem, TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE, związane z leczeniem TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE, ciężkie TEAEs ogółem, ciężkie TEAEs związane z leczeniem, TEAE prowadzące do czasowego zaprzestania leczenia, TEAE prowadzące do redukcji dawki, TEAE prowadzące do przerwania leczenia oraz TEAE prowadzące do zgonu.

Podczas trwania leczenia nie odnotowano wystąpienia żadnego przypadku zgonu, zarówno w grupie pacjentek otrzymujących niraparyb, jak i w grupie przyjmujacej placebo. Podczas okresu *follow-up* 3 pacjentów zmarło (1 pacjentka w grupie niraparybu, 2 pacjentki w grupie placebo) z powodu zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej. 2 zgony (1 w grupie niraparybu, 1 w grupie placebo) zostały ocenione przez badacza na mające związek z zastosowanym leczeniem.

4.2.4. Zdarzenia niepożądane związane z mielosupresją szpiku

W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane związane z mielosupresją szpiku.

Tabela 15. Zdarzenia niepożądane związane z mielosupresją w populacji ogółem; NIR vs PL (*NOVA*)

Punkt końcowy		I	N	n (%)	OR (95% CI)^^	NNT/NNH (95% CI)^^	Wartość p^^
Zdarzenia trombocytopenii*	*1-4 stopień¥*	NIR	367	225 (61,3)	26,78 (13,68; 52,41)	2 (2; 3)	<0,001
		PL	179	10 (5,6)			
	≥3 stopień¥	NIR	367	124 (33,8)	90,83 (12,57; 656,14)	4 (3; 4)	<0,001
		PL	179	1 (0,6)			
	SAE¥	NIR	367	41 (11,2)	69,78 (2,23; 2179,25)	9 (7; 14)	0,016
		PL	179	0			
	Prowadzące do przerwania terapii (dose interruption) ¥	NIR	367	138 (37,6)	107,27 (14,86; 774,43)	3 (3; 4)	<0,001
		PL	179	1 (0,6)			
	Prowadzące do redukcji dawki leku (dose reduction)¥	NIR	367	148 (40,3)	120,29 (16,67; 868,23)	3 (3; 3)	<0,001
		PL	179	1 (0,6)			
	Prowadzące do przerwania leczenia	NIR	367	12 (3,3)	6,02 (0,78; 46,64)	-	0,086
		PL	179	1 (0,6)			
Zdarzenia anemii^	*1-4 stopień¥*	NIR	367	184 (50,1)	13,99 (7,52; 26,02)	3 (3; 3)	<0,001
		PL	179	12 (6,7)			
	≥3 stopień¥	NIR	367	93 (25,3)	186,54 (6,02; 5784,66)	4 (4; 5)	0,003
		PL	179	0			
	SAE¥	NIR	367	14 (3,8)	22,69 (0,71; 726,23)	-	0,077
		PL	179	0			
	Prowadzące do przerwania terapii (dose interruption)¥	NIR	367	74 (20,2)	139,09 (4,48; 4318,97)	5 (5; 7)	0,005
		PL	179	0			
	Prowadzące do redukcji dawki leku (dose reduction)¥	NIR	367	68 (18,5)	125,35 (4,03; 3894,81)	6 (5; 7)	0,006
		PL	179	0			
	Prowadzące do przerwania leczenia	NIR	367	5 (1,4)	8,56 (0,25; 290,54)	-	0,233
		PL	179	0			
Zdarzenia leukopenii¥	*1-4 stopień¥*	NIR	367	129 (35,1)	3,87 (2,36; 6,35)	5 (4; 7)	<0,001
		PL	179	22 (12,3)			
	≥3 stopień¥	NIR	367	79 (21,5)			

Punkt końcowy		I	N	n (%)	OR (95% CI)^^	NNT/NNH (95% CI)^^	Wartość p^^
		PL	179	4 (2,2)	12,00 (4,32; 33,34)	6 (5; 8)	<0,001
	SAE¥	**NIR**	367	4 (1,1)	7,03 (0,20; 243,60)	-	0,281
		PL	179	0			
	Prowadzące do przerwania terapii (dose interruption)¥	**NIR**	367	60 (16,3)	17,30 (4,18; 71,62)	7 (6; 10)	<0,001
		PL	179	2 (1,1)			
	Prowadzące do redukcji dawki leku (dose reduction)¥	**NIR**	367	35 (9,5)	9,33 (2,22; 39,24)	12 (9; 22)	0,002
		PL	179	2 (1,1)			
	Prowadzące do przerwania leczenia	**NIR**	367	7 (1,9)	11,64 (0,35; 385,36)	-	0,169
		PL	179	0			
Zdarzenia neutropenii&	***1-4 stopień¥***	**NIR**	367	111 (30,2)	6,62 (3,46; 12,68)	5 (4; 6)	<0,001
		PL	179	11 (6,1)			
	≥3 stopień¥	**NIR**	367	72 (19,6)	14,32 (4,44; 46,13)	6 (5; 8)	<0,001
		PL	179	3 (1,7)			
	SAE¥	**NIR**	367	4 (1,1)	7,03 (0,20; 243,60)	-	0,281
		PL	179	0			
	Prowadzące do przerwania terapii (dose interruption)¥	**NIR**	367	56 (15,3)	15,94 (3,84; 66,09)	8 (6; 11)	<0,001
		PL	179	2 (1,1)			
	Prowadzące do redukcji dawki leku (dose reduction)¥	**NIR**	367	32 (8,7)	8,45 (2,00; 35,69)	14 (10; 27)	0,004
		PL	179	2 (1,1)			
	Prowadzące do przerwania leczenia	**NIR**	367	7 (1,9)	11,64 (0,35; 385,36)	-	0,169
		PL	179	0			
Zdarzenia pancytopenii	***1-4 stopień¥***	**NIR**	367	5 (1,4)	8,56 (0,25; 290,54)	-	0,233
		PL	179	0			
	≥3 stopień¥	**NIR**	367	4 (1,1)	7,03 (0,20; 243,60)	-	0,281
		PL	179	0			
	SAE¥	**NIR**	367	4 (1,1)	7,03 (0,20; 243,60)	-	0,281
		PL	179	0			
		NIR	367	2 (0,5)		-	

Punkt końcowy		I	N	n (%)	OR (95% CI)^^	NNT/NNH (95% CI)^^	Wartość p^^
	Prowadzące do przerwania terapii (dose interruption)¥	**PL**	179	0	4,00 (0,11; 150,97)		0,455
	Prowadzące do redukcji dawki leku (dose reduction)¥	**NIR**	367	1 (0,3)	2,49 (0,06; 105,85)	-	0,633
		PL	179	0			
	Prowadzące do przerwania leczenia	**NIR**	367	3 (0,8)	5,51 (0,15; 197,04)	-	0,350
		PL	179	0			

*Zdarzenia trombocytopenii: trombocytopenia oraz zmniejszenie liczby płytek krwi; ^Zdarzenia anemii: anemia oraz zmniejszenie poziomu hemoglobiny; ¥Zdarzenia leukopenii: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofili, zmniejszenie liczby białych krwinek, leukopenia, zmniejszenie liczby limfocytów, limfopenia, gorączka neutropeniczna oraz zmniejszenie liczby monocytów; &Zdarzenia neutropenii: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofili oraz neutropenia z gorączką; ^^Obliczono na podstawie dostepnych danych; ¥Dane pochodzą z dokumentu EMA

W ogólnej populacji pacjentek istotnie częściej w grupie chorych leczonych niraparybem rejestrowano występowanie:

- Zdarzeń trombocytopenii: 1-4 stopnia, ≥3 stopnia, SAE, prowadzące do przerwania terapii, prowadzące do redukcji dawki leku;
- Zdarzeń anemii: 1-4 stopnia, ≥3 stopnia, prowadzące do przerwania terapii, prowadzące do redukcji dawki leku;
- Zdarzeń leukopenii: 1-4 stopnia, ≥3 stopnia, prowadzące do przerwania terapii, prowadzące do redukcji dawki leku;
- Zdarzeń neutropenii: 1-4 stopnia, ≥3 stopnia, prowadzące do przerwania terapii, prowadzące do redukcji dawki leku.

Istotne jest, że w przygotowanym przez *NICE* [37] dokumencie eksperci kliniczni oraz pacjenci podkreślają, iż niraparyb jest wyjątkowo dobrze tolerowany oraz cechuje się krótkotrwałymi, poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi. Większość hematologicznych zdarzeń niepożądanych zostało zidentyfikowanych na podstawie rutynowych badań krwi, natomiast pacjenci nie byli ich świadomi.

4.2.5. Poszczególne zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w jakimkolwiek stopniu nasilenia u co najmniej 10% pacjentów w populacji ogółem oraz w stopniu ≥3, które korespondowały ze zdarzeniami niepożądanymi w jakimkolwiek stopniu nasilenia.

Tabela 16. Poszczególne AEs w populacji ogółem; NIR vs PL (*NOVA*)

Punkt końcowy		I	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p
Nudności	*1-4 stopień*	NIR	367	270 (73,6)	5,13 (3,49; 7,53)	3 (3; 4)	<0,001
		PL	179	63 (35,2)			
	≥3 stopień	NIR	367	11 (3,0)	2,73 (0,60; 12,47)	-	0,194
		PL	179	2 (1,1)			
Anemia	*1-4 stopień*	NIR	367	178 (48,5)	13,11 (7,05; 24,38)	3 (3; 3)	<0,001
		PL	179	12 (6,7)			
	≥3 stopień	NIR	367	91 (24,8)	181,24 (5,84; 5620,88)	5 (4; 5)	0,003
		PL	179	0			
Trombocyto-penia	*1-4 stopień*	NIR	367	169 (46,0)	24,61 (10,63; 56,97)	3 (3; 3)	<0,001
		PL	179	6 (3,4)			
	≥3 stopień	NIR	367	104 (28,3)	70,39 (9,73; 509,07)	4 (4; 5)	<0,001
		PL	179	1 (0,6)			
Zmęczenie	*1-4 stopień*	NIR	367	168 (45,8)	1,76 (1,21; 2,56)	8 (5; 22)	0,003
		PL	179	58 (32,4)			
	≥3 stopień	NIR	367	21 (5,7)	34,20 (1,08; 1081,12)	18 (12; 36)	0,045
		PL	179	0			
Zaparcia	*1-4 stopień*	NIR	367	146 (39,8)	2,62 (1,72; 4,00)	6 (4; 9)	<0,001
		PL	179	36 (20,1)			
	≥3 stopień	NIR	367	2 (0,5)	0,98 (0,09; 10,83)	-	0,984
		PL	179	1 (0,6)			
Wymioty	*1-4 stopień*	NIR	367	126 (34,3)	2,70 (1,72; 4,25)	6 (5; 10)	<0,001
		PL	179	29 (16,2)			
	≥3 stopień	NIR	367	7 (1,9)	3,46 (0,42; 28,35)	-	0,247
		PL	179	1 (0,6)			
Ból głowy	*1-4 stopień*	NIR	367	95 (25,9)	3,33 (1,92; 5,78)	7 (5; 11)	<0,001
		PL	179	17 (9,5)			
	≥3 stopień	NIR	367	1 (0,3)	2,49 (0,06; 105,85)	-	0,633
		PL	179	0			
Zmniejszenie apetytu	*1-4 stopień*	NIR	367	93 (25,3)	2,00 (1,24; 3,22)	10 (6; 28)	0,005
		PL	179	26 (14,5)			
	≥3 stopień	NIR	367	1 (0,3)	0,49 (0,03; 7,82)	-	0,611
		PL	179	1 (0,6)			

Punkt końcowy		I	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p
Bezsenność	***1-4 stopień***	**NIR**	367	89 (24,3)	4,09 (2,21; 7,55)	6 (5; 10)	<0,001
		PL	179	13 (7,3)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	1 (0,3)	2,49 (0,06; 105,85)	-	0,633
		PL	179	0			
Ból brzucha	***1-4 stopień***	**NIR**	367	83 (22,6)	0,69 (0,46; 1,04)	-	0,077
		PL	179	53 (29,6)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	4 (1,1)	0,65 (0,14; 2,92)	-	0,571
		PL	179	3 (1,7)			
Zmniejszenie liczby płytek krwi	***1-4 stopień***	**NIR**	367	74 (20,2)	11,05 (3,97; 30,75)	6 (5; 8)	<0,001
		PL	179	4 (2,2)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	27 (7,4)	44,43 (1,41; 1396,98)	14 (10; 24)	0,031
		PL	179	0			
Duszność	***1-4 stopień***	**NIR**	367	71 (19,3)	2,62 (1,46; 4,73)	10 (7; 22)	0,001
		PL	179	15 (8,4)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	4 (1,1)	0,98 (0,18; 5,38)	-	0,977
		PL	179	2 (1,1)			
Nadciśnienie tętnicze	***1-4 stopień***	**NIR**	367	71 (19,3)	5,13 (2,41; 10,91)	7 (6; 11)	<0,001
		PL	179	8 (4,5)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	30 (8,2)	3,89 (1,35; 11,23)	17 (11; 56)	0,012
		PL	179	4 (2,2)			
Biegunka	***1-4 stopień***	**NIR**	367	70 (19,1)	0,90 (0,58; 1,41)	-	0,659
		PL	179	37 (20,7)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	1 (0,3)	0,24 (0,02; 2,68)	-	0,248
		PL	179	2 (1,1)			
Neutropenia	***1-4 stopień***	**NIR**	367	66 (18,0)	6,32 (2,68; 14,89)	7 (6; 11)	<0,001
		PL	179	6 (3,4)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	41 (11,2)	22,39 (3,05; 164,12)	10 (8; 15)	0,002
		PL	179	1 (0,6)			
Zawroty głowy	***1-4 stopień***	**NIR**	367	61 (16,6)	2,55 (1,36; 4,77)	11 (7; 29)	0,004
		PL	179	13 (7,3)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	0	-	-	-
		PL	179	0			
Astenia	***1-4 stopień***	**NIR**	367	58 (15,8)	1,91 (1,07; 3,43)	15 (9; 132)	0,030
		PL	179	16 (8,9)			

Punkt końcowy		I	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p
Kaszel	***1-4 stopień***	**NIR**	367	55 (15,0)	3,77 (1,75; 8,10)	10 (7; 20)	<0,001
		PL	179	8 (4,5)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	0	-	-	-
		PL	179	0			
Ból pleców	***1-4 stopień***	**NIR**	367	49 (13,4)	1,16 (0,67; 2,00)	-	0,595
		PL	179	21 (11,7)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	2 (0,5)	4,00 (0,11; 150,97)	-	0,455
		PL	179	0			
Zmniejszenie liczby neutrofili	***1-4 stopień***	**NIR**	367	49 (13,4)	5,36 (2,10; 13,71)	10 (7; 18)	<0,001
		PL	179	5 (2,8)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	32 (8,7)	8,45 (2,00; 35,69)	14 (10; 27)	0,004
		PL	179	2 (1,1)			
Ból stawów	***1-4 stopień***	**NIR**	367	43 (11,7)	0,95 (0,55; 1,64)	-	0,846
		PL	179	22 (12,3)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	1 (0,3)	2,49 (0,06; 105,85)	-	0,633
		PL	179	0			
Niestrawność	***1-4 stopień***	**NIR**	367	42 (11,4)	1,23 (0,68; 2,23)	-	0,492
		PL	179	17 (9,5)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	0	-	-	-
		PL	179	0			
Zapalenie nosogardzieli	***1-4 stopień***	**NIR**	367	41 (11,2)	1,61 (0,84; 3,08)	-	0,154
		PL	179	13 (7,3)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	0	-	-	-
		PL	179	0			
Zakażenie dróg moczowych	***1-4 stopień***	**NIR**	367	38 (10,4)	1,76 (0,88; 3,54)	-	0,110
		PL	179	11 (6,1)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	3 (0,8)	0,73 (0,12; 4,40)	-	0,731
		PL	179	2 (1,1)			
Kołatanie serca	***1-4 stopień***	**NIR**	367	38 (10,4)	6,78 (2,06; 22,26)	12 (9; 23)	0,002
		PL	179	3 (1,7)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	0	-	-	-
		PL	179	0			
Zaburzenia smaku	***1-4 stopień***	**NIR**	367	37 (10,1)	2,75 (1,20; 6,31)	17 (10; 72)	0,017
		PL	179	7 (3,9)			

Punkt końcowy		I	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p
	≥3 stopień	**NIR**	367	0	-	-	-
		PL	179	0			
Ból mięśni	***1-4 stopień***	**NIR**	367	30 (8,2)	0,80 (0,43; 1,47)	-	0,467
		PL	179	18 (10,1)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	1 (0,3)	2,49 (0,06; 105,85)	-	0,633
		PL	179	0			
Wzdęcia	***1-4 stopień***	**NIR**	367	28 (7,6)	0,59 (0,33; 1,06)	-	0,079
		PL	179	22 (12,3)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	0	0,25 (0,01; 4,64)	-	0,349
		PL	179	1 (0,6)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Kategoria zmęczenia obejmejmowała dane dotyczące zmęczenia, osłabienia, złego samopoczucia oraz letargu

W ogólnej populacji pacjentek istotnie częściej w grupie chorych leczonych niraparybem rejestrowano nudności (stopień 1-4), anemię (1-4 stopień, ≥3 stopień), trombocytopenię (1-4 stopień, ≥3 stopień), zmęczenie (1-4 stopień, ≥3 stopień), zaparcia (1-4 stopień), wymioty (1-4 stopień), ból głowy (1-4 stopień), zmniejszenie apetytu (1-4 stopień), bezsenność (1-4 stopień), zmniejszenie liczby płytek krwi (1-4 stopień, ≥3 stopień), duszność (1-4 stopień), nadciśnienie tętnicze (1-4 stopień, ≥3 stopień), neutropenię (1-4 stopień, ≥3 stopień), zawroty głowy (1-4 stopień), astenię (1-4 stopień), kaszel (1-4 stopień), zmniejszenie liczby neutrofili (1-4 stopień, ≥3 stopień), kołatanie serca (1-4 stopień) oraz zaburzenia smaku (1-4 stopień).

Należy podkreślić, iż częstość występowania anemii, neutropenii, trombocytopenii, nudności oraz wymiotów była najwyższa w pierwszym miesiącu trwania badania *NOVA*. W Załączniku 11.12 przedstawiono częstość występowania anemii, neutropenii, trombocytopenii, nudności oraz wymiotów w pierwszych 5 miesiącach trwania badania.

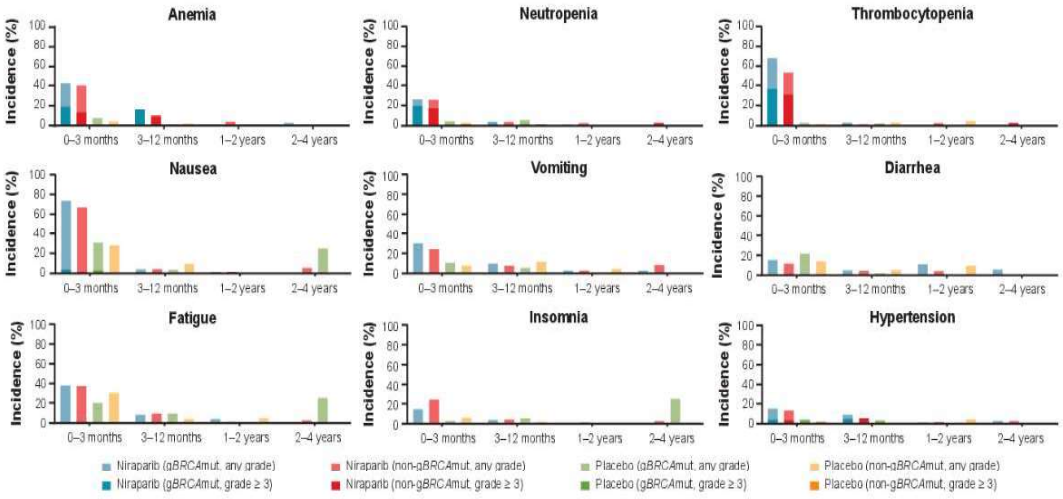
Należy dodać, że zgodnie z opinią ekspertów klinicznych *NICE* [37] niraparyb jest wyjątkowo dobrze tolerowany oraz cechuje się krótkotrwałymi, poddającymi się kontroli i leczeniu zdarzeniami niepożądanymi.

4.2.6. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa

Zidentyfikowano trzy doniesienia konferencyjne: poster *Juden 2019* [24], abstrakt *Juden 2019* [25] oraz *Mirza 2019* [27].

W materiałach konferencyjnych do badania *NOVA - Juden 2019* [24], przedstawiono wyniki w zakresie oceny bezpieczeństwa z datą odcięcia na wrzesień 2017 r. Autorzy analizowali częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) u pacjentów otrzymujących niraparyb przez okres do 3,5 lat względem grupy kontrolnej, w podziale na populację z mutacją oraz bez mutacji *gBRCAmut* (*gBRCAmut* oraz *non-gBRCAmut*). Szczegółowe wyniki (w tym dla populacji *non-gBRCAmut*) przedstawiono na poniższym wykresie. W związku z powyższym, autorzy raportu odstąpili od przeprowadzania dalszych obliczeń statystycznych.

Wykres 3. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły TEAE w populacji *gBRCAmut* oraz *non-gBRCAmut*; niraparyb vs placebo (*cut off:* wrzesień 2017) [24]



W analizowanym okresie obserwacji u 90 pacjentów (38,9%) z populacji *non-gBRCAmut* odnotowano TEAEs związane z funkcją nerek w jakimkolwiek stopniu nasilenia, a u 1 (0,4%) pacjenta powyższe zdarzenie niepożądane było w ≥3 stopniu toksyczności. **Autorzy badania wskazują, że nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w częstości wystąpienia TEAEs w zależności od statusu mutacji *BRCA.***

Tabela 17. Toksyczność hematologiczna (TEAEs) ≥3 stopnia nasilenia w populacji ogółem w poszczególnych okresach obserwacji (*Juden 2019*) [25]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zdarzenia anemii ≥3 stopień^	0-3 mies.	NIR	367	57 (15,5)	101,54 (3,26; 3159,81)	7 (6; 9)	0,008
		PL	179	0			
	3 mies.-1 rok	NIR	298	53 (17,8)	97,00 (3,10; 3032,58)	6 (5; 8)	0,009
		PL	145	0			
	1 rok-2 lata	NIR	143	1 (0,7)	2,23 (0,02; 294,05)	-	0,747
		PL	31	0			
	2-4 lata	NIR	69	0	-	-	-
		PL	10	0			
Zdarzenia neutopenii ≥3 stopień&	0-3 mies.	NIR	367	67 (18,3)	19,77 (4,78; 81,66)	6 (5; 8)	<0,001
		PL	179	2 (1,1)			
	3 mies.-1 rok	NIR	298	10 (3,4)	2,48 (0,54; 11,48)	-	0,244
		PL	145	2 (1,4)			
	1 rok-2 lata	NIR	143	1 (0,7)	2,23 (0,02; 294,05)	-	0,747
		PL	31	0			
	2-4 lata	NIR	69	1 (1,4)	2,18 (0,01; 670,25)	-	0,790
		PL	10	0			

Punkt końcowy	Okres obserwacji	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zdarzenia trombocytopenii ≥3 stopień$	0-3 mies.	NIR	367	122 (33,2)	273,14 (8,82; 8459,87)	4 (3; 4)	0,001
		PL	179	0			
	3 mies.-1 rok	NIR	298	6 (2,0)	2,96 (0,35; 24,81)	-	0,317
		PL	145	1 (0,7)			
	1 rok-2 lata	NIR	143	3 (2,1)	4,75 (0,04; 558,01)	-	0,522
		PL	31	0			
	2-4 lata	NIR	69	2 (2,9)	3,39 (0,01; 979,92)	-	0,673
		PL	10	0			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Zdarzenia anemii: anemia oraz zmniejszenie poziomu hemoglobiny; &Zdarzenia neutropenii: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofili oraz neutropenia z gorączką (neutropenia z gorączką wystąpiła u 1 pacjenta (0,3%) otrzymującego niraparyb w okresie 3 msc-1 rok); $Zdarzenia trombocytopenii: trombocytopenia oraz zmniejszenie liczby płytek krwi

Dla okresu ekspozycji wynoszącego 2-4 lat, częstość wystąpienia hematologicznych TEAEs ≥3 stopnia była bardzo niska w grupie NIR (anemia: brak, neutropenia: 1 (1,4%) pacjent, trombocytopenia: 2 pacjentów (2,9%)). W grupie placebo nie odnotowano ww. TEAEs.

Tabela 18. TEAEs w jakimkolwiek stopniu nasilenia w populacji ogółem w poszczególnych okresach obserwacji (*Juden 2019*) [25]

Punkt końcowy	Okres leczenia	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Nudności	0-3 mies.	NIR	367	255 (69,5)	5,56 (3,76; 8,23)	3 (3; 4)	<0,001
		PL	179	52 (29,1)			
	3 mies.-1 rok	NIR	298	13 (4,4)	0,56 (0,24; 1,27)	-	0,165
		PL	145	11 (7,6)			
	1 rok-2 lata	NIR	143	1 (0,7)	2,23 (0,02; 294,05)	-	0,747
		PL	31	0			
	2-4 lata	NIR	69	2 (2,9)	1,71 (1,15; 2,54)	9 (6; 32)	0,007
		PL	10	1 (10,0)			
Zmęczenie	0-3 mies.	NIR	367	139 (37,9)	1,51 (0,69; 3,29)	-	0,305
		PL	179	47 (26,3)			
	3 mies.-1 rok	NIR	298	27 (9,1)	0,86 (0,09; 8,00)	-	
		PL	145	9 (6,2)			
	1 rok-2 lata	NIR	143	4 (2,8)	0,86 (0,09; 8,00)	-	0,897
		PL	31	1 (3,2)			
	2-4 lata	NIR	69	1 (1,4)	0,13 (0,01; 2,31)	-	0,165
		PL	10	1 (10,0)			
Wymioty	0-3 mies.	NIR	367	97 (26,4)			<0,001

Punkt końcowy	Okres leczenia	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
		PL	179	16 (8,9)	3,66 (2,08; 6,43)	6 (5; 10)	
	3 mies.-1 rok	NIR	298	26 (8,7)	0,89 (0,45; 1,77)	-	0,749
		PL	145	14 (9,7)			
	1 rok-2 lata	NIR	143	4 (2,8)	0,86 (0,09; 8,00)	-	0,897
		PL	31	1 (3,2)			
	2-4 lata	NIR	69	4 (5,8)	5,92 (0,02; 1631,43)	-	0,535
		PL	10	0			
Bezsenność	0-3 mies.	NIR	367	76 (20,7)	4,93 (2,41; 10,10)	7 (5; 11)	<0,001
		PL	179	9 (5,0)			
	3 mies.-1 rok	NIR	298	13 (4,4)	1,28 (0,45; 3,65)	-	0,648
		PL	145	5 (3,4)			
	1 rok-2 lata	NIR	143	1 (0,7)	2,23 (0,02; 294,05)	-	0,747
		PL	31	0			
	2-4 lata	NIR	69	1 (1,4)	0,13 (0,01; 2,31)	-	0,165
		PL	10	1 (10,0)			
Nadciśnienie	0-3 mies.	NIR	367	52 (14,2)	4,76 (2,00; 11,31)	10 (7; 18)	<0,001
		PL	179	6 (3,4)			
	3 mies.-1 rok	NIR	298	21 (7,0)	5,42 (1,25; 23,44)	18 (11; 71)	0,024
		PL	145	2 (1,4)			
	1 rok-2 lata	NIR	143	2 (1,4)	0,43 (0,04; 4,85)	-	0,491
		PL	31	1 (3,2)			
	2-4 lata	NIR	69	2 (2,9)	3,39 (0,01; 979,92)	-	0,673
		PL	10	0			
Biegunka	0-3 mies.	NIR	367	48 (13,1)	0,75 (0,46; 1,23)	-	0,250
		PL	179	30 (16,8)			
	3 mies.-1 rok	NIR	298	14 (4,7)	1,14 (0,43; 3,04)	-	0,790
		PL	145	6 (4,1)			
	1 rok-2 lata	NIR	143	11 (7,7)	1,21 (0,25; 5,75)	-	0,812
		PL	31	2 (6,5)			
	2-4 lata	NIR	69	3 (4,3)	4,63 (0,02; 1300,48)	-	0,594
		PL	10	0			
	0-3 mies.	NIR	367	19 (5,2)	30,86 (0,97; 978,26)	-	0,052
		PL	179	0			

Punkt końcowy	Okres leczenia	I	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zdarzenia nadwrażliwości na światło^	3 mies.-1 rok	NIR	298	11 (3,7)	5,52 (0,71; 43,17)	-	0,104
		PL	145	1 (0,7)			
	1 rok-2 lata	NIR	143	7 (4,9)	10,00 (0,09; 1113,47)	-	0,338
		PL	31	0			
	2-4 lata	NIR	69	0	-	-	-
		PL	10	0			
Wysypka	0-3 mies.	NIR	367	15 (4,1)	3,77 (0,85; 16,67)	-	0,080
		PL	179	2 (1,1)			
	3 mies.-1 rok	NIR	298	5 (1,7)	0,60 (0,16; 2,27)	-	0,454
		PL	145	4 (2,8)			
	1 rok-2 lata	NIR	143	5 (3,5)	7,34 (0,06; 831,52)	-	0,409
		PL	31	0			
	2-4 lata	NIR	69	1 (1,4)	2,18 (0,01; 670,25)	-	0,790
		PL	10	0			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Zdarzenia światłoczułości: fotodermatoza, światłowstęt, reakcje nadwrazliwości nad światło

W zakresie niehematologicznych TEAEs występujących w jakimkolwiek stopniu (nudności, zmęczenia, wymiotów, bezsenności, nadciśnienia, biegunki, nadwrażliwości na światło, wysypki) obserwowana częstość w grupie NIR wyniosła od 0% (wysypka) do 5,8% (wymioty) oraz w grupie placebo 0% (wymiotów, nadciśnienia, biegunki, nadwrażliwości na światło, wysypki) do 10% (nudności, zmęczenie, bezsenność).

Zastosowanie niraparybu wykazało dobrą długoterminową tolerancję niezależnie od statusu mutacji *BRCA*. Po pierwszych 3 miesiącach terapii hematologiczne TEAEs, żołądkowo-jelitowe TEAEs, zmęczenie i bezsenność obserwowano rzadko. Prezentowane dane potwierdzają, że przy uwzględnieniu odpowiedniego dostosowania dawkowania, długotrwałe zastosowanie niraparybu jest terapią bezpieczną oraz dobrze tolerowaną.

W doniesieniu konferencyjnym *Mirza 2019* autorzy podkreślili, iż redukcja dawki niraparybu była najwyższa w pierwszym miesiącu stosowania leku. U 34% pacjentów (N=367) odnotowano redukcję dawki w pierwszym miesiącu stosowania leku. Natomiast w piątym miesiącu odsetek pacjentów, u których zmniejszono dawkę wynosił 7%. W ciągu pierwszych sześciu miesięcy częstość występowania hematologicznych oraz objawowych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia (TEAEs) w jakimkolwiek stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia ≥3 obniżała się w każdym kolejnym miesiącu, i nadal pozostawała niska w ciągu następnych miesięcy. Częstość występowania trombocytopenii w stopniu nasilenia ≥3 była najwyższa w pierwszym miesiącu (28% pacjentów), w drugim i trzecim miesiącu zmniejszyła się odpowiednio do 10% oraz 5% pacjentów. Utrata pacjentów z badania *NOVA* z powodu TEAEs wynosiła <5% pacjentów w każdym miesiącu oraz w mierzonych odstępach czasu [27].

Zaprezentowane dane podkreślają znaczenie właściwego doboru dawki niraparybu oraz potwierdzają bezpieczeństwo niraparybu w długotrwałym stosowaniu w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika.

5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ NIR VS PL W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM DOROSŁYCH PACJENTEK Z RAKIEM JAJNIKA, JAJOWODU I OTRZEWNEJ W PODGRUPIE CHORYCH Z MUTACJĄ GENÓW *BRCA1/2*

W procesie systematycznego wyszukiwania dla podgrupy chorych z mutacją genów *BRCA1/2* nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (niraparyb) z wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorem (olaparyb). Zdecydowano zatem o próbie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną – tj. przez placebo.

Porównanie pośrednie NIR vs OLP zostanie przeprowadzone w oparciu o wyniki badań 2 randomizowanych badań klinicznych, które umożliwiły wykonanie takiego porównania, w tym 1 badanie dotyczące niraparybu: *NOVA* oraz 1 badanie dotyczące olaparybu: *STUDY 19*.

Zgodnie z wytycznymi HTA każde porównanie pośrednie powinno być poprzedzone oceną homogenności badań dla interwencji ocenianej i komparatora, którą przedstawiono w Rozdziale 5.1, Rozdziale 5.2 oraz Rozdziale 5.3.

Porównanie pośrednie z zakresu skuteczności klinicznej zostało przeprowadzone w populacji pacjentek z *gBRCAmut* (badanie *NOVA)/BRCAmut (*badanie *STUDY 19)*. W przypadku analizy punktu końcowego: przeżycie bez progresji choroby, w badaniu po stronie ocenianej interwencji zidentyfikowano również dane dla populacji *gBRCAmut+sBRCAmut*. W badaniu *STUDY 19* zidentyfikowano ponadto ocenę punktu końcowego przeżycie bez progresji choroby dla populacji *gBRCAmut,* który również uwzględniono w porównaniu pośrednim. A zatem analiza punktu końcowego PFS została przeprowadzona w kilku wariantach.

Porównanie pośrednie z zakresu bezpieczeństwa zostało przeprowadzone w populacji ogółem.

W badaniu *NOVA* uwzględnionym po stronie ocenianej interwencji ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji ogółem (brak danych dla populacji pacjentek z *gBRCAmut*). W związku z powyższym w przypadku badania *STUDY 19* do analizy włączono dane z zakresu bezpieczeństwa odnoszące się do ogólnej populacji pacjentek.

Przedstawiono jedynie te punkty końcowe, dla których dostępne były dane w obu porównywanych grupach.

W Załączniku niniejszego raportu zostaną przedstawione wyniki dotyczące porównania olaparybu z placebo (Załącznik 11.7). Dane te zostały wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego niraparybu z olaparybem.

5.1. Metodologia badań włączonych do porównania pośredniego

Szczegółowe charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównania pośredniego znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 11.4.1 oraz Rozdział 11.4.2).

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównania pośredniego.

Tabela 19. Metodologia badań włączonych do analizy pośredniej (ocena heterogeniczności metodologicznej)

Badanie	RCT	Zaślepienie (*double-blind*)	Rodzaj badania	Liczebność populacji	Czas trwania leczenia	Testowana hipoteza	Analiza ITT	Ocena wg narzędzia *Cochrane Collaboration*	Liczba ośrodków/ sponsor
Badania dotyczące porównania: NIR vs PL									
NOVA	TAK	TAK	równoległe	**Populacja ogółem** NIR: 372, PL: 181 **Populacja *gBRCAmut*** NIR: 138, PL: 65	Do progresji choroby (mediana *follow-up*: 16,9 mies. dla populacji ogółem; 16,4 mies. dla populacji *gBRCAmut*)*	*Superiority*	**Populacja *gBRCAmut*** Skuteczność: zachowana (za wyjątkiem punktów końcowych: objawy choroby wg FOSI oraz ocena jakości życia wg EQ-5D-5L) **Populacja ogółem** Bezpieczeństwo: niezachowana	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	107/*Tesaro*
Badania dotyczące porównania: OLP vs PL									
STUDY 19	TAK	TAK	równoległe	**Populacja ogółem** OLP: 136, PL: 129 **Populacja *BRCAmut*** OLP: 74, PL: 62 **Populacja *gBRCAmut*** OLP: 53, PL: 43	Do progresji choroby**	*Superiority*	**Populacja *BRCAmut*:** *Skuteczność:* niezachowana^ **Populacja ogółem** Bezpieczeństwo: niezachowana&	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności	82/*AstraZeneca*

*Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby, istotnej toksyczności, zgonu, utraty z okresu *follow-up*; **Leczenie podtrzymujące kontynuowano do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, wg definicji RECIST lub wcześniejszego spełnienia innego kryterium przerwania leczenia (tj. jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w 3. lub 4. stopniu NCI-CTCAE - wersja 3.0, które nie zostało opanowane całkowicie lub którego nasilenie nie zostało zmniejszone do 1. stopnia CTCAE w okresie 28 dni od wystąpienia). W szczególnych przypadkach leczenie mogło być kontynuowane po progresji choroby – jeżeli nie było spełnione inne kryterium wyłączenia a pacjentka, w opinii lekarza prowadzącego, odnosiła, pomimo progresji, korzyści z leczenia; ^Niezachowana w analizie w subpopulacjach wg statusu *BRCA*, ponieważ u 4% chorych włączonych do badania nie określono statusu *BRCA* (niemniej do analizy w subpopulacji *BRCAmut* włączono wszystkie pacjentki, które po określeniu stanu *BRCA* spełniły predefiniowane kryteria włączenia do tej subpopulacji); &Ocena w populacji pacjentek, które przyjęły co najmniej 1 dawkę leku/placebo (populacja chorych, które przyjęły co najmniej 1 dawkę leku/placebo w grupie OLP była identyczna z ITT a z grupy PL wykluczono jedną pacjentkę, która została wylosowana do tej grupy ale wycofała zgodę na udział w badaniu i całkowicie zrezygnowała z udziału w badaniu, nie przyjmując ani jednej kapsułki placebo)

Zakwalifikowane prace (*NOVA* po stronie NIR, *STUDY 19* po stronie OLP) były randomizowanymi badaniami klinicznymi (*podtyp IIA* według klasyfikacji AOTMiT), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. Oba badania przeprowadzono z zastosowaniem podwójnej ślepej próby (ang. *double-blind*). W analizowanych badaniach klinicznych szczegółowo przedstawiono opis sposobu randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych, jak również opis sposobu maskowania próby.

Jakość badań oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych *Cochrane* (ocena *„risk of bias”*). W badaniach: *NOVA* oraz *STUDY 19* potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, wprowadzenia zaślepienia czy prezentacji wyników uznano za niskie (ang. *low risk*), co świadczy o wysokiej jakości niniejszych prób klinicznych. Ponadto, w każdym z badań przedstawiono szczegółowo informację o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn utraty pacjentów.

Badanie dla niraparybu (*NOVA*) oraz badanie dla olaparybu (*STUDY 19*) zostały zaprojektowane w metodyce typu *superiority*.

W badaniu *NOVA* pacjentki zakwalifikowane do badania przydzielono do jednej z dwóch kohort na podstawie wyniku testu mutacji zarodkowej *BRCA*: do grupy z mutacją germinalną *BRCA* [kohorta *gBRCAmut*] oraz do grupy bez mutacji germinalnej *BRCA* (kohorta *non-gBRCAmut*). W obrębie każdej kohorty pacjentki losowo przydzielono do grupy leczonej niraparybem lub otrzymującej placebo w stosunku 2:1.

Natomiast w badaniu *STUDY 19* zgodnie z protokołem badania status genów *BRCA* był oznaczany na podstawie badania wykonanego w danym ośrodku lub (w przypadku braku lokalnej oceny) oceniony retrospektywnie przy użyciu testu *BRCAnalysis assay* (ang. *Myriad Genetics Laboratories*) z DNA otrzymanego z krwi pobranej przed randomizacją. Do podgrupy pacjentek z mutacją w genach *BRCA* (subpopulacja *BRCAmut*) włączano chore, u których stwierdzono obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej, germinalnej lub somatycznej mutacji w genach *BRCA*. Z powyższego wynika retrospektywny charakter analizy wyników w subpopulacji pacjentek wg statusu genów *BRCA*.

W badaniu *NOVA* leczenie podtrzymujące kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, istotnej toksyczności, zgonu, utraty z okresu *follow-up*. Również w badaniu *STUDY 19* leczenie podtrzymujące kontynuowano do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, wg definicji RECIST 1.1. lub wcześniejszego spełnienia innego kryterium przerwania leczenia (tj. jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w 3. lub 4. stopniu NCI-CTCAE - wersja 3.0, które nie zostało opanowane całkowicie lub którego nasilenie nie zostało zmniejszone do 1. stopnia CTCAE w okresie 28 dni od wystąpienia). W szczególnych przypadkach leczenie mogło być kontynuowane po progresji choroby – jeżeli nie było spełnione inne kryterium wyłączenia a pacjentka, w opinii lekarza prowadzącego, odnosiła, pomimo progresji, korzyści z leczenia.

Liczebności populacji ogółem we włączonych badaniach były wysokie, przekraczające 100 pacjentów w jednej z analizowanych grup (NIR vs PL, OLP vs PL). Natomiast liczebności populacji *gBRCAmut* (badanie *NOVA)* oraz populacji *BRCAmut* (badanie *STUDY 19*) wynosiły odpowiednio: dla niraparybu 138 pacjentów, dla olaparybu 74 pacjentów.

W analizie skuteczności dla populacji *gBRCAmut* (badanie *NOVA)* oraz populacji *BRCAmut* (badanie *STUDY 19*) reguła ITT została zachowana. W przypadku badania NOVA reguła ITT nie została zachowana w ocenie następujących punktów końcowych: objawy choroby wg FOSI oraz ocena jakości życia wg EQ-5D-5L).

Natomiast w przypadku oceny bezpieczeństwa w odniesieniu do ogólnej populacji pacjentów reguła ITT nie została zachowana, zarówno w badaniu po stronie interwencji, jak i w badaniu po stronie komparatora.

5.2. Opis populacji badań włączonych do porównania pośredniego

Szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów oraz kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach zakwalifikowanych do porównania pośredniego znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 11.4.1 oraz Rozdział 11.4.2).

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego.

Tabela 20. Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	Populacja	Wiek*	Stan ogólny w skali ECOG*	Czas do progresji po przedostatniej PLT-CTH, n (%)	Odpowiedź na ostatnią PLT-CTH, n (%)
Badania dotyczące porównania: NIR vs PL					
NOVA	Potwierdzone histologicznie rozpoznanie nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej przeważnie o niskim stopniu zróżnicowania, surowiczego lub z komponentem surowiczym; Pacjentki wykazujące platynowrażliwość, które otrzymały co najmniej 2 schematy z zastosowaniem platyny.	**Populacja *gBRCAmut*** NIR: 57 (36; 83) PL: 58 (38; 73)	**Populacja *gBRCAmut*** ***ECOG-0*** NIR: 91 (65,9) PL: 48 (73,8) ***ECOG-1*** NIR: 47 (34,1) PL: 17 (26,2)	**Populacja *gBRCAmut*** *6 do 12 mies.* NIR: 54 (39,1), PL: 26 (40,0) *≥12 mies.* NIR: 84 (60,9), PL: 39 (60,0)	**Populacja *gBRCAmut*** *CR (complete response)* NIR: 71 (51,4), PL: 33 (50,8) *PR (partial response)* NIR: 67 (48,6), PL: 32 (49,2)
Badania dotyczące porównania: OLP vs PL					
STUDY 19	Potwierdzone histologicznie rozpoznanie nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania, surowiczego lub z komponentem surowiczym; Rak platynowrażliwy (platynowrażliwość zdefiniowano jako utrzymywanie się obiektywnej odpowiedzi na przedostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny przez >6 miesięcy).	**Populacja *BRCAmut*** OLP: 57,5 (38-89) PL: 55,0 (33-84)	**Populacja *BRCAmut*** ***ECOG-0*** OLP: 62 (84) PL: 45 (73) ***ECOG-1*** OLP: 11 (15) PL: 15 (24) ***ECOG-2*** OLP: 0 PL: 1 (2)	**Populacja *BRCAmut*** *>6 do ≤12 mies.* OLP: 28 (38), PL: 26 (42) *>12 mies.* OLP: 46 (62), PL: 36 (58)	**Populacja *gBRCAmut*** *CR (complete response)* OLP: 36 (49), PL: 34 (55) *PR (partial response)* OLP: 38 (51), PL: 28 (45)

*Mediana (zakres)

Do badań (*NOVA, STUDY 19*) włączano kobiety w wieku ≥18 lat. Mediana wieku we włączonych badaniach była podobna i wahała się w granicach 55-58 lat.

Kryteria włączenia do obu badań były zbliżone. Kryteria włączenia do badania *NOVA* obejmowały pacjentki z nawrotowym, przeważnie o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), platynowrażliwym, surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź całkowitą (CR) lub częściową (PR) przez okres ponad 6 miesięcy, licząc od przedostatniego cyklu leczenia platyną. Do badania *STUDY 19* kwalifikowano pacjentki z rozpoznaniem nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania, surowiczego lub z komponentem surowiczym, ze stwierdzoną platynowrażliwością i utrzymującą się obiektywną odpowiedzią na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny. Zarówno do badania *NOVA*, jak i do badania *STUDY 19* kwalifikowano wyłącznie pacjentki uprzednio nieleczone inhibitorem PARP, w tym niraparybem (w badaniu *NOVA*) oraz olaparybem (w badaniu *STUDY 19*), u których zastosowano co najmniej 2 linie chemioterapii oparte na związkach platyny.

W badaniu *NOVA* pacjentki zakwalifikowane do badania przydzielono do jednej z dwóch kohort na podstawie wyniku testu mutacji zarodkowej *BRCA*: grupa z mutacją germinalną *BRCA* oraz grupa bez mutacji germinalnej *BRCA*. Natomiast w badaniu *STUDY 19* pacjenci nie byli stratyfikowani ze względu na status mutacji *BRCA* w momencie randomizacji. W badaniu *STUDY 19* do podgrupy pacjentek z mutacją w genach *BRCA* (subpopulacja *BRCAmut*) włączano chore, u których stwierdzono obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej, germinalnej lub somatycznej mutacji w genach *BRCA*. Z powyższego **wynika retrospektywny charakter analizy wyników** w subpopulacji pacjentek wg statusu genów *BRCA*.

Badanie *NOVA* w zakresie analizy skuteczności odnosi się do populacji pacjentek jedynie z mutacją germinalną (*gBRCAmut*), za wyjątkiem oceny punktu końcowego: przeżycie bez progresji choroby dla którego zidentyfikowano również dane dla populacji pacjentek z mutacją *BRCA1/2* somatyczną i dziedziczną (*gBRCAmut+sBRCAmut*). Natomiast badanie *STUDY 19* w zakresie oceny skuteczności odnosi się do populacji pacjentek z obecnością mutacji w genie *BRCA1* i/lub w *BRCA2* (dziedzicznej i (lub) somatycznej). W badaniu *STUDY 19* zidentyfikowano ocenę przeżycia bez progresji choroby w odniesieniu do populacji *gBRCAmut*.

Do badania *NOVA* włączano pacjentki z oceną stanu ogólnego 0-1 w skali ECOG, natomiast w badaniu *STUDY 19* kryterium włączenia stanowiła ocena stanu ogólnego ≤2 w skali ECOG. W badaniu *NOVA* w populacji *gBRCAmut* liczba pacjentów po stronie niraparybu wynosiła 91 (65,9%) dla ECOG-0 oraz 47 (34,1%) dla ECOG-1 (dla grupy z placebo ECOG-0: 48 pacjentek (73,8%), ECOG-1: 17 pacjentek (26,2%)). W badaniu *STUDY 19* w populacji *BRCAmut* liczba pacjentów po stronie olaparybu wynosiła 62 (84%) dla ECOG-0 oraz 11 (15%) dla ECOG-1 (dla grupy z placebo ECOG-0: 45 pacjentek (73%), ECOG-1: 15 pacjentek (24%), ECOG-2: 1 pacjentka (2%)).

5.3. Opis interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Szczegółowe charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 11.4.1 oraz Rozdział 11.4.2).

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące interwencji zastosowanych w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego.

Tabela 21. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Leczenia dodatkowe
Badania dotyczące porównania: NIR vs PL				
NOVA	➢ NIR ➢ PL	**NIR** w monoterapii jako leczenie podtrzymujące, trzy kapsułki twarde 100 mg raz na dobę: całkowita dawka dobowa wynosi 300 mg (cykle 28-dniowe) **PL** dostosowane do NIR (schemat podawania jak dla NIR)	Doustnie	Hormonalna antykoncepcja, kortykosteroidy w stabilnej dawce, paliatywna radioterapia w leczeniu istniejących przed włączeniem do badania, niewielkich bolesnych przerzutów, o ile nie było kontroli objawów przy użyciu miejscowych lub systemowych środków przeciwbólowych. Stosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (GCSF) było niedozwolone w pierwszym cyklu badania
Badania dotyczące porównania: OLP vs PL				
STUDY 19	➢ OLP ➢ PL	**OLP** w monoterapii jako leczenie podtrzymujące, kapsułka 400 mg dwa razy dziennie, dawka dobowa wynosi 800 mg PL dostosowane do OLP (schemat podawania jak dla OLP)	Doustnie	Hormonalna antykoncepcja, bisfosfoniany i kortykosteroidy w stabilnej dawce, paliatywna radioterapia w leczeniu istniejących przed włączeniem do badania, niewielkich bolesnych przerzutów, o ile nie było kontroli objawów przy użyciu miejscowych lub systemowych środków przeciwbólowych. Stosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (GCSF) było niedozwolone w pierwszym cyklu badania (dni 1-15)

W badaniach włączonych do porównania pośredniego (*NOVA, STUDY 19*) komparatorem było placebo (PL).

W badaniu *NOVA* niraparyb w dawce 300 mg (3 kapsułki x 100 mg) oraz placebo podawane były raz dziennie, w postaci 3 kapsułek, niezależnie od jedzenia, do momentu wystąpienia progresji choroby. Placebo podawane było w kapsułkach identycznych do niraparybu.

W badaniu *STUDY 19* pacjentkom w grupie z aktywnym leczeniem podawano doustnie olaparyb w kapsułkach, w dawce 400 mg 2 razy dziennie, w monoterapii (całkowita dzienna dawka = 800 mg). W grupie kontrolnej (PL) podawano 2 razy dziennie placebo, w kapsułkach identycznych do olaparybu.

W obu badaniach włączonych do porównania pośredniego w czasie trwania badania dozwolone było stosowanie leczenia dodatkowego. W obu badaniach dopuszczono stosowanie hormonalnej antykoncepcji oraz kortykosteroidów w stabilnej dawce. Dozwolono stosowanie paliatywnej radioterapii w leczeniu istniejących przed włączeniem do badania, niewielkich bolesnych przerzutów, o ile nie było kontroli objawów przy użyciu miejscowych lub systemowych środków przeciwbólowych. Stosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (GCSF) było niedozwolone w pierwszym cyklu obu włączonych badań.

5.4. Zestawienie punktów końcowych w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Należy podkreślić, że w badaniu, dla ramienia OLP, zakwalifikowanego do porównania pośredniego poszukiwano i analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniu włączonym do bezpośredniego porównania ocenianej interwencji (NIR vs PL).

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie następujących punktów końcowych oceniających skuteczność kliniczną:

- przeżycie bez progresji choroby (PFS);
- całkowite przeżycie (OS);
- czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST).

Jednakże należy mieć na uwadze iż istnieją pewne rozbieżności w sposobie definiowania i oceny punktu końcowego PFS w badaniu *NOVA* oraz w badaniu *STUDY 19*. W badaniu *NOVA* ocena progresji była przeprowadzana z większą częstością w porównaniu do badania *STUDY 19*. W badaniu *NOVA* zmiany chorobowe oceniano w badaniu tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego, przeprowadzanym co 8 tygodni podczas 14 cykli, a następnie co 12 tygodni do momentu wystąpienia progresji choroby. Natomiast w badaniu *STUDY 19* zmiany chorobowe oceniano w badaniu TK, przeprowadzanym co 12 tygodni do 60 tygodnia a następnie co 24 tygodnie do momentu wystąpienia progresji choroby.

Ponadto w badaniu *STUDY 19* w analizie pierwszorzędowej oceny progresji choroby dokonywał badacz, co może mieć potencjalny wpływ na heterogeniczność uzyskanych wyników. Natomiast w badaniu *NOVA* ocenę progresji choroby dokonywał Niezależny Komitet Oceniający (ang. *Independent Review Committee*), co wpływa na spójność i homogenność wyników.

W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa porównanie pośrednie zostało przeprowadzone dla kluczowych punktów końcowych pozwalających wnioskować o bezpieczeństwie porównywanych interwencji:

- przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby);
- zdarzenia niepożądane ogółem, AEs związane z leczeniem, ciężkie AEs ogółem;
- poszczególne zdarzenia niepożądane w 1-4 stopniu nasilenia oraz ≥3 stopnia nasilenia.

Definicje wymienionych powyżej punktów końcowych zamieszczono w Rozdziale 11.4.

W przypadku części efektów zdrowotnych ocenianych w badaniu dotyczącym porównania NIR vs PL, nie stwierdzono ich odpowiedników w próbie klinicznej uwzględnionej dla ramienia OLP (vs PL). Poniżej zestawiono takie punkty końcowe, których szczegółowe definicje zamieszczono w Załączniku (Rozdział 11.4).

a) Skuteczność kliniczna:

- Okres bez chemioterapii (CFI) - brak możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej (w badaniu dla ramienia OLP, tj. *STUDY 19* nie oceniano takiego punktu końcowego);
- Kolejna terapia przeciwnowotworowa - brak możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej (w badaniu dla ramienia OLP, tj. *STUDY 19* nie oceniano takiego punktu końcowego);
- Ocena objawów choroby wg FOSI - brak możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej (w badaniu *STUDY 19* – brak spójności w sposobie przedstawieniu wyników oraz możliwości ich przeformułowania w celu umożliwienia przeprowadzenia analizy statystycznej z wynikami zaczerpniętymi z badania dla niraparybu);
- Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L - brak możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej (w badaniu *STUDY 19* – brak spójności w sposobie przedstawieniu wyników oraz możliwości ich przeformułowania w celu umożliwienia przeprowadzenia analizy statystycznej z wynikami zaczerpniętymi z badania dla niraparybu);
- Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia - brak możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej (w badaniu dla ramienia OLP, tj. *STUDY 19* nie oceniano takiego punktu końcowego).

b) Bezpieczeństwo:

- związane z leczeniem TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE, ciężkie TEAEs związane z leczeniem, TEAEs prowadzące do czasowego zaprzestania leczenia, TEAEs prowadzące do redukcji dawki, TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, TEAEs prowadzące do zgonu – nie analizowano w badaniu dla OLP;
- zdarzenia niepożądane związane z mielosupresją szpiku – nie analizowano w badaniu dla OLP [Wyniki dla zdarzeń niepożądanych związanych z mielosupresją szpiku dla NIR przedstawiono w Rozdziale 4.2.4].

5.5. Skuteczność kliniczna NIR vs PL – populacja pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej z mutacją genów *BRCA1/2*

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Przeżycie bez progresji choroby (PFS);
- Przeżycie całkowite (OS);
- Okres bez chemioterapii (CFI) oraz czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST);
- Kolejna terapia przeciwnowotworowa;
- Ocena objawów choroby wg FOSI;
- Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L;
- Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia.

Dodatkowo, w analizie uwzględniono oszacowany przez autorów publikacji *Matulonis 2019* średni czas bez objawów choroby i toksyczności leczenia (ang. *time without symptoms and toxicity*, TWiST). Definicje omawianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku „*Charakterystyka badań włączonych do przeglądu*" w Rozdziale 11.4.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *NOVA* było przeżycie bez progresji choroby (PFS) w ocenie IRC (ang. *Independent Review Committee*).

W badaniu *NOVA* ocena skuteczności została przeprowadzona dla populacji ITT (z wyjątkiem oceny wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. *patient-reported outcomes,* PRO).

Mediana okresu obserwacji (ang. *follow-up*) z datą odcięcia *cut-off* wynosi 16,9 miesięcy (zakres: 13,8; 21,4) dla populacji ogółem, mediana okresu obserwacji z datą odcięcia *cut-off* w populacji *gBRCAmut* wynosi 16,4 miesiące. Najdłuższy okres obserwacji w momencie zakończenia zbierania danych wynosił 24 miesiące.

Analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa ocenianej interwencji poszerzono o dane z zakresu punktów końcowych nieujętych w ramach porównania pośredniego, które pochodzą z badania włączonego do analizy głównej niniejszego przeglądu po stronie niraparybu, tj. *NOVA* (niraparyb vs placebo). Analizę skuteczności klinicznej dotyczącej porównania NIR vs PL przeprowadzono w populacji pacjentek *gBRCAmut* (jeśli było to możliwe w populacji *gBRCAmut+sBRCAmut*).

5.5.1. Przeżycie bez progresji choroby

W badaniu *NOVA g*łówny parametr oceny skuteczności w odniesieniu do PFS zdefiniowano prospektywnie na podstawie niezależnej, scentralizowanej oceny metodą ślepej próby.

W populacji pacjentek *gBRCAmut* przeciętny czas obserwacji pacjentek (mediana) wynosił 16,4 miesiąca w punkcie odcięcia 30 maj 2016 r.

W przypadku analizy tego punktu końcowego zidentyfikowano dane dla populacji *gBRCAmut+sBRCAmut* oraz dla populacji *gBRCAmut*.Dokładne dane dla populacji *gBRCAmut+sBRCAmut* oraz dla populacji *gBRCAmut* zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Skuteczność: przeżycie bez progresji choroby w populacji *gBRCAmut+sBRCAmut* oraz w populacji *gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*)

Populacja	I	N	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]*	HR (95% CI); wartość p
Ocena IRC#					
gBRCAmut + sBRCAmut^	**NIR**	173	20,9 (13,1; NE)	15,2	0,26 (0,18; 0,39); p=0,0003
	PL	77	5,7 (3,9; 7,4)		
gBRCAmut	**NIR**	138	21,0 (12,9; NE)$	15,5	0,27 (0,17; 0,41); p<0,0001
	PL	65	5,5 (3,8; 7,2)$		
Ocena badacza					
gBRCAmut	**NIR**	138	14,8 (12,0; 16,6)	9,3	0,27 (0,18; 0,40); p<0,0001
	PL	65	5,5 (4,9; 7,2)		
Odsetek pacjentów bez progresji lub zgonu$ w populacji *gBRCAmut+sBRCAmut*					
6 miesięcy	**NIR**	173	81%		
	PL	77	45%		
12 miesięcy	**NIR**	173	62%		
	PL	77	16%		
18 miesięcy	**NIR**	173	50%		
	PL	77	16%		
24 miesiące	**NIR**	173	42%		
	PL	77	16%		

Prawdopodobieństwo PFS (95% CI)¥ w populacji *gBRCAmut*			
12 miesięcy±	**NIR**	138	0,62 (0,53; 0,70)
	PL	65	0,16 (0,07; 0,28)
18 miesięcy±	**NIR**	138	0,50 (0,40; 0,59)
	PL	65	0,16 (0,07; 0,28)
24 miesięcy±	**NIR**	138	0,42 (0,30; 0,55)
	PL	65	0,16 (0,07; 0,28)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Dane zaczerpnięte z dokumentu EMA; NE – nieosiągnieto; #IRC - ocena Niezależnego Komitetu Oceniającego (ang. *Independent Review Committee*); ±Dane zaczerpnięte z materiałów konferencyjnych *Matulonis 2017* [23]; ¥ Do oszacowania prawdopodobieństwa PFS zastosowano metodę Kaplana-Meiera; wyniki przedstawiono po 12, 18 i 24 miesiącach od randomizacji, czyli około 18, 24 i 30 miesięcy zastosowanej chemioterpii; $Dane zaczerpnięte z materiałow konferencyjnych *Juden 2019* oraz *Mirza 2019* (poster)

W populacji *gBRCAmut+sBRCAmut* stosowanie NIR w porównaniu do PL przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby w ocenie IRC (p=0,0003). Mediana przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów stosujących NIR była prawie 4-krotnie dłuższa niż mediana u pacjentów stosujących PL. Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z *gBRCAmut+sBRCAmut* niraparybu zamiast placebo pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika o 74%.

Czas trwania przeżycia bez progresji choroby w populacji pacjentek z *gBRCAmut* był istotnie statystycznie dłuższy w grupie chorych leczonych niraparybem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo zarówno w ocenie przeprowadzonej przez IRC (p<0,0001), jak i w ocenie badacza (p<0,0001).

W ocenie IRC mediana czasu trwania przeżycia bez progresji choroby wyniosła odpowiednio 21,0 miesięcy w grupie chorych stosujących niraparyb oraz 5,5 miesięcy w grupie chorych przyjmujących placebo (wydłużenie mediany czasu do progresji o 15,5 miesiąca). Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z *gBRCAmut* niraparybu zamiast placebo pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika o 73%.

Natomiast w przypadku oceny badacza mediana przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentek stosujących NIR była prawie 3-krotnie dłuższa niż mediana u pacjentów stosujących PL (p<0,0001).

W ramach badania *NOVA* w populacji *gBRCAmut* przeprowadzono również analizę przeżycia wolnego od progresji (PFS) w predefiniowanych podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, rasę, region, czas do progresji przed włączeniem do badania, stosowanie bewacyzumabu, najlepszą odpowiedź na terapię z zastosowaniem platyny, terapię przy zastosowaniu platyny w przedostatnim oraz ostatnim leczeniu, całkowita liczbę wcześniejszych schematów z platyną oraz skumulowaną liczbę wcześniejszych schematów chemioterapii. Szczegółowe dane zamieszczono w Załączniku w Rozdziale 11.6.

5.5.2. Przeżycie całkowite

W badaniu *NOVA* data najbardziej aktualną analizę całkowitego przeżycia (OS) wykonano dla daty odcięcia: 30 maj 2016. W momencie odcięcia danych *cut-off* dla analizy pierwszorzędowego punktu końcowego PFS, dane dla OS są niedojrzałe, a zatem poniższe wnioskowanie powinno zostać zweryfikowane po osiągnięciu dojrzałości danych.

Wyniki analizy OS w populacji *gBRCAmut* badania *NOVA* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Skuteczność: przeżycie całkowite w populacji *gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*)

Punkt końcowy	I	N	n (%)	HR (95% CI)	Wartość p
OS^	**NIR**	138	-	0,91 (0,36; 2,28)	0,8346
	PL	65	-		
Zgony	**NIR**	138	16 (12)	-	-
	PL	65	8 (12)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Dane zaczerpnięte z dokumentu EMA

W badaniu *NOVA* w okresie obserwacji *follow-up* w populacji *gBRCAmut* odnotowano ogółem wystąpienie 24 zgonów. W grupie chorych leczonych niraparybem zmarło 16 chorych (12%), natomiast w grupie otrzymującej placebo odnotowano 8 zgonów (12%). W związku z powyższym mediana OS nie została osiągnięta. Wartość HR wynosiła 0,91 (95% CI: 0,36; 2,28).

W dokumencie EMA wskazano, iż pacjenci nadal będą obserwowani pod kątem oceny przeżycia calkowitego (OS), a zaktualizowane informacje zostaną przedstawione w końcowym raporcie CSR (ang. *Clinical Study Report*).

5.5.3. Okres bez chemioterapii oraz czas do pierwszej kolejnej terapii

W badaniu *NOVA* jako punkty końcowe analizowano: okres bez chemioterapii (ang. *chemotherapy-free interval,* CFI) oraz czas do pierwszej kolejnej terapii (ang. *time to first subsequent therapy,* TFST). Analizowano również odsetki pacjentek, które otrzymały dowolną, kolejna terapię przeciwnowotworową.

Wyniki analizy CFI oraz TFST w populacji *gBRCAmut* badania *NOVA* przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono również liczby i odsetki pacjentek, które otrzymały kolejną terapię przeciwnowotworową w populacji *gBRCAmut*.

Tabela 24. Skuteczność: CFI, TFST oraz częstość stosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej w populacji *gBRCAmut*; NIR vs PL (NOVA)

Punkt końcowy	I	N	n (%)	Wzkaźnik zdarzeń, n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]*	HR (95% CI); wartość p
CFI	**NIR**	138	84 (60,9)^	54 (39,1)	22,8 (17,9; NE)	13,4	0,26 (0,17; 0,41); p<0,001**
	PL	65	23 (35,4)^	42 (64,6)	9,4 (7,9; 10,6)		
TFST	**NIR**	138	80 (58,0)^	58 (42,0)	21,0 (17,5; NE)	12,6	0,31 (0,21; 0,48); p<0,001**
	PL	65	22 (33,8)^	43 (66,2)	8,4 (6,6; 10,6)		
Punkt końcowy	**I**	**N**	**n (%)**	**OR (95% CI)***	**NNT (95% CI)**		**Wartość p**
Kolejna terapia#	**NIR**	138	54* (39,1)	0,35 (0,19; 0,65)	4 (3; 10)		<0,001**
	PL	65	42* (64,6)				

NE – nieosiągnięto; ^Dane cenzorowane *(ang. censored observation),* dane zaczerpnięte z dokumentu EMA; *Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Różnica NIR vs PL istotna statystycznie (p<0,05), #Jakakolwiek kolejna terapia przeciwnowotworowa, dane zaczerpniete z dokumentu EMA

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż mediana czasu bez konieczności wdrożenia chemioterapii w grupie pacjentek z *gBRCAmut* leczonych niraparybem wynosiła 22,8 miesięcy,

natomiast w grupie pacjentek otrzymujących placebo wynosiła 9,4 miesięcy (odroczenia terapii przeciwnowotworowej o przeciętnie 13,4 miesiąca). Wartość HR wynosiła 0,26 (95% CI: 0,17; 0,41), co oznacza, że leczenie NIR zamiast placebo pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka konieczności wprowadzenia terapii przeciwnowotworowej o 74%.

Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z *gBRCAmut* niraparybu zamiast placebo pozwoliło ponadto na istotną statystycznie redukcję ryzyka konieczności podjęcia pierwszej kolejnej linii terapii raka jajnika o 69%; odroczenia pierwszej kolejnej terapii o przeciętnie 12,6 miesiąca.

Natomiast obliczony iloraz szans stosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej wynosi 0,35 (95% CI: 0,19; 0,65), a zatem szansa stosowania dowolnej, kolejnej terapii przeciwnowotworowej jest mniejsza w grupie NIR i stanowi 35% analogicznej szansy w grupie PL. Parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 10), co oznacza, że lecząc 4 pacjentki NIR zamiast PL przez okres *follow-up*, uda się uniknąć 1 dodatkowego stosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Oszacowana wartość NNT wskazuje na istotność kliniczną uzyskanej różnicy.

Wdrożenie chemioterapii w przypadku nawrotu choroby wpływa negatywnie na jakość życia pacjentek [36]. Nadrzędną wartością jest zatem możliwość wydłużenia czasu do kolejnych terapii poprzez zastosowanie leczenia podtrzymującego. Terapia podtrzymująca niraparybem powoduje istotne odsunięcie w czasie konieczności podjęcia kolejnej chemioterapii, dając pacjentkom możliwość utrzymania lepszej jakości życia w dłuższym okresie czasu. Wydłużenie TFST oraz CFI stanowi zatem istotną korzyść z perspektywy pacjenta.

5.5.4. Przeżycie bez progresji choroby po pierwszej kolejnej terapii

Autorzy badania *NOVA* analizowali przeżycie bez progresji choroby po pierwszej kolejnej terapii (PFS2) w populacji *gBRCAmut*. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Skuteczność: PFS2 w populacji *gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*)

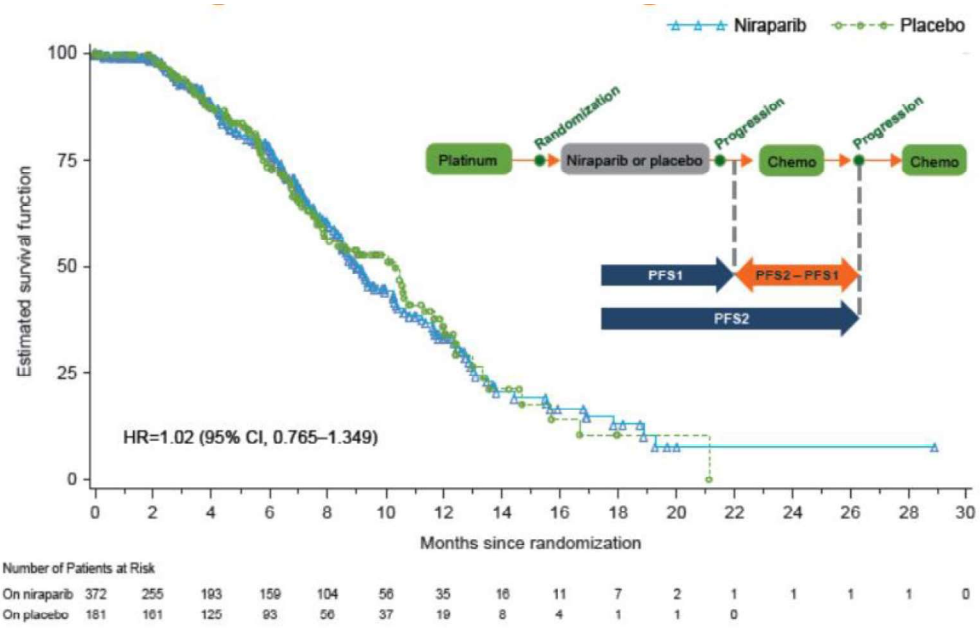
Punkt końcowy	I	N	n (%)^	Wzkaźnik zdarzeń, n (%)^	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]*	HR (95% CI); wartość p
PFS2	**NIR**	138	99 (71,7)	39 (28,3)	25,8 (20,3; NE)	6,3	0,48 (0,28; 0,82); p=0,006
	PL	65	40 (61,5)	25 (38,5)	19,5 (13,3; NE)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Dane cenzorowane (ang. *censored observation),* dane zaczerpnięte z dokumentu EMA

Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z *gBRCAmut* niraparybu zamiast placebo pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu z powodu raka jajnika po pierwszej kolejnej terapii o 52% (wydłużenie mediany czasu do progresji o 6,3 miesiąca).

Ponadto w materiałach konferencyjnych *Matulonis 2017* [23] przedstawiono różnicę pomiędzy PFS2, a PFS (PFS2-PFS). Wyniki przedstawiono na poniższym wykresie i dotyczą jedynie populacji ogółem tj. *gBRCAmut* oraz *non-gBRCAmut*.

Wykres 4. Ocena skuteczności: PFS2-PFS w populacji ogółem (*Matulonis 2017*)



Podobieństwo w ocenie PFS2-PFS pomiędzy niraparybem, a placebo wskazuje, że oceniana interwencja nie wykazuje zmniejszonego wpływu na korzyść kolejnej terapii.

5.5.5. Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (ang. *patient-reported outcomes,* PRO)

Bezpośredni pomiar samopoczucia chorych i zakres ich funkcjonowania w życiu codziennym określane są jako punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PRO). Stanowią punkt końcowy z pogranicza skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej opcji terapeutycznej.

Dane dla poszczególnych wskaźników przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.5.5.1. Ocena objawów choroby wg FOSI

W badaniu *NOVA* ocenę objawów raka jajnika przeprowadzono przy wykorzystaniu wskaźnika FOSI (ang. *FACT/NCCN Ovarian Symptom Index),* którego wartość wyliczano na podstawie określonych pozycji w kwestionariuszu FACT-O (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian*).

Wartość FOSI obliczano jako sumę punktów uzyskanych w odpowiedzi na pytania dotyczące 8 następujących objawów: braku energii, wymiotów, bólu, nudności, obrzęku w okolicy żołądka, obaw związanych z pogorszeniem stanu zdrowia, zadowolenia z aktualnej jakości życia i skurczów w okolicy żołądka. Wymiary oceniane są przy zastosowaniu 5-stopniowej skali Likerta. Dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę (wyższy wynik oznacza mniej objawów).

Początkowa wartość wskaźnika FOSI wynosiła 25,1 (SD=4,18) w grupie pacjentek leczonych NIR oraz 25,6 (SD=3,84) w grupie pacjentek otrzymujących PL; podczas skriningu wartość wskaźnika FOSI wynosiła 24,8 w grupie NIR oraz 24,9 w grupie PL.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Skuteczność: ocena objawów choroby wg FOSI w populacji *gBRCAmut;* NIR vs PL *(NOVA)*

Punkt końcowy	I	N*	Średnia wartość końcowa	Średnia zmiana liczby punktów w skali FOSI (SD)*	Różnica zmian (95% CI)^	Wartość p^
Ocena FOSI po 2 cyklu	**NIR**	114	24,0	-0,8 (4,58)	-0,50 (-1,69; 0,69)	0,410
	PL	55	24,6	-0,3 (3,19)		
Ocena FOSI po 4 cyklu	**NIR**	109	24,6	-0,1 (4,07)	0,20 (-1,19; 1,59)	0,778
	PL	43	24,6	-0,3 (3,88)		
Ocena FOSI po 6 cyklu	**NIR**	95	25,3	0,5 (3,77)	1,00 (-0,59; 2,59)	0,217
	PL	36	24,5	-0,5 (4,27)		
Ocena FOSI po progresji	**NIR**	48	23,8	-1,1 (4,36)	0,10 (-1,86; 2,06)	0,920
	PL	35	23,7	-1,2 (4,59)		

*Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov;* ^Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż w czasie trwania badania *NOVA* w populacji *gBRCAmut* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentkami leczonymi niraparybem a chorymi otrzymującymi placebo w zakresie oceny objawów choroby wg FOSI w czasie leczenia (ocena po 2, 4, 6 cyklu), jak również po progresji choroby.

5.5.5.2. Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L

Autorzy badania *NOVA* ocenę jakości życia pacjentów przeprowadzili przy wykorzystaniu skali EQ-5D-5L.

Kwestionariusz EQ-5D-5L uwzględnia 5 wymiarów jakości życia: poruszanie się, samoobsługę, zdolność do wykonywania zwykłych czynności, odczuwanie bólu/dyskomfortu, odczuwanie niepokoju/przygnębienia. Wymiary oceniane są przy zastosowaniu 5-stopniowej skali Likerta. Dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę.

Początkowa wartość w skali EQ-5D-5L wynosiła 0,850 (SD=0,12) w grupie pacjentek leczonych NIR oraz 0,847 (SD=0,13) w grupie pacjentek otrzymujących PL; podczas skriningu wartość w skali EQ-5D-5L wynosiła 0,851 w grupie NIR oraz 0,849 w grupie PL.

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Skuteczność: ocena jakości życia wg EQ-5D-5L w populacji *gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*)

Punkt końcowy	I	N*	Średnia wartość końcowa	Średnia zmiana liczby punktów w skali (SD)*	Róznica zmian (95% CI)^	Wartość p^
EQ-5D-5L po 2 cyklu	NIR	118	0,843	-0,01 (0,11)	0,00 (-0,04; 0,04)	1,000
	PL	59	0,841	-0,01 (0,14)		
EQ-5D-5L po 4 cyklu	NIR	113	0,839	-0,01 (0,12)	0,03 (-0,02; 0,07)	0,231
	PL	44	0,822	-0,04 (0,12)		
EQ-5D-5L po 6 cyklu	NIR	98	0,849	0,002 (0,12)	0,01 (-0,05; 0,06)	0,823
	PL	36	0,844	-0,004 (0,15)		
EQ-5D-5L po progresji	NIR	49	0,816	-0,04 (0,11)	-0,02 (-0,08; 0,04)	0,462
	PL	36	0,832	-0,01 (0,16)		

*Dane zaczerpnięte ze strony *ClinicalTrials.gov;* ^Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wyniki leczenia w opinii pacjentów (PRO) oceniane na podstawie walidowanego kwestionariusza EQ-5D-5L wskazują, iż pacjentki w grupie otrzymującej niraparyb nie zgłaszały istotnych różnic względem poszczególnych parametrów w porównaniu z grupa chorych otrzymujących placebo.

5.5.5.3. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia

W badaniu *NOVA* analizowano jako punkt końcowy wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia.

Tabela 28. Wpływ AEs na jakość życia w populacji *gBRCAmut* (*NOVA*)

Punkt końcowy		FOSI; wartość p	EQ-5D-5L; wartość p	EQ-VAS; wartość p
Anemia	***Ogółem***	0,979	0,089	0,449
	≥3 stopień	0,943	0,391	0,545
Neutropenia	***Ogółem***	0,209	0,660	0,171
	≥3 stopień	0,951	0,390	0,011
Trombocytopenia	***Ogółem***	0,172	0,167	0,099
	≥3 stopień	0,571	0,316	0,309

Autorzy badania *NOVA* wykazali, iż toksyczność hematologiczna (anemia, trombocytopenia, neutropenia ogółem oraz ≥3 stopnia nasilenia) nie posiada istotnego negatywnego wpływu na jakość życia pacjentek z *gBRCAmut,* uwzględniając skalę FOSI, EQ-5D-5L oraz EQ-VAS.

5.5.5.4. Czas bez objawów choroby i toksyczności leczenia (ang. *time without symptoms and toxicity*, TWiST)

W publikacji *Matulonis 2019* jako punkt końcowy analizowano czas bez objawów choroby i toksyczności leczenia (ang. *time without symptoms and toxicity*, TWiST). Ocena tego punktu końcowego została przedstawiona dla populacji pacjetek z *gBRCAmut*.

TWiST jest czasem będącym różnicą między czasem przeżycia wolnym od progresji choroby (PFS), a czasem występowania objawów niepożądanych, tj. toksyczności leczenia (ang. *time with toxicity*, TOX).

Czas trwania toksyczności leczenia (TOX) został zdefiniowany jako liczba dni, w których pacjent doświadczył zdarzeń niepożądanych ≥2 stopnia nasilenia takich jak: zmęczenie, nudności i wymioty.

W przeprowadzonych przez autorów *Matulonis 2019* do badania *NOVA* oszacowaniach uwzględniono uogólnione rozkłady gamma w 20-letnim horyzoncie czasowym. PFS oraz TOX przedstawiono jako wartości średnie oszacowane na podstawie krzywych *Kaplana-Meiera*. Wyniki analizy podstawowej (ang. *base case*) oceny parametru TWiST w populacji *gBRCAmut* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Czas bez objawów i toksyczności (TWiST) oraz PFS i TOX w populacji *gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*)

Punkt końcowy^		Niraparib	Placebo
Przeżycie bez progresji choroby (PFS), lata	Średnia (95% CI)	4,14 (2,20; 7,04)	0,91 (0,51; 1,90)
	Różnica średnich	**3,23 lat**	
Czas z toksycznością (TOX), lata	Średnia (95% CI)	0,31 (0,19; 0,44)	0,03 (0,01; 0,06)
	Różnica średnich	**0,28**	
Czas bez objawów i toksyczności (TWiST), lata	Średnia (95% CI)	**3,83 lat**	**0,88 lat**
	Różnica średnich	**2,95 lat**	

^Oszacowano na podstawie uogólnionych rozkładów gamma w 20-letnim horyzoncie czasowym

Przeprowadzona przez autorów publikacji *Matulonis 2019* analiza wykazała, że leczenie podtrzymujące niraparybem wpływa na znaczące wydłużenie TWiST w porównaniu z placebo (odpowiednio 3,83 lat vs 0,88 lat). Zastosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z *gBRCAmut* pozwoliło na wydłużenie okresów bez objawów choroby i toksyczności leczenia (TWiST) o prawie 3 lata w porównaniu z placebo. Pacjentki otrzymujące niraparyb w ramach badania *NOVA* spędziły więcej czasu w stanie bez objawów choroby choroby oraz toksyczności leczenia w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi placebo.

5.6. Bezpieczeństwo NIR vs PL – populacja pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej ze stwierdzoną mutacją genów *BRCA1/2*

W ramach oceny bezpieczeństwa zastosowania niraparybu w monoterapii względem placebo analizowano następujące punkty końcowe:

- przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby);
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia ogółem (TEAEs), TEAEs związane z leczeniem, TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE, związane z leczeniem TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE, ciężkie TEAEs ogółem, ciężkie TEAEs związane z leczeniem, TEAEs prowadzące do czasowego zaprzestania leczenia, TEAEs prowadzące do redukcji dawki, TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, TEAEs prowadzące do zgonu,
- poszczególne zdarzenia niepożądane w 1-4 stopniu nasilenia, ≥3 stopnia nasilenia oraz ≥2 stopnia nasilenia.

W badaniu *NOVA* ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji ogółem. Wyjątek stanowi przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby), dla którego zidentyfikowano dane dotyczące populacji *gBRCAmut*. Wyniki przedstawione w pełnotesktowej publikacji zostały przedstawione z datą odcięcia *cut-off* na 30 maja 2016 r. Ponadto w publikacji *Matulonis 2019* [26] przedstawiono częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych ≥2 stopnia nasilenia w populacji *gBRCAmut*.

W zakresie oceny bezpieczeństwa zidentyfikowano również długoterminowe dane pochodzące z materiałów konferencyjnych *Juden 2019* [24, 25] oraz *Mirza 2019* [27], w których przedstawiono wyniki z datą odcięcia *cut-off* na wrzesień 2017 r.

5.6.1. Przerwanie leczenia

W badaniu *NOVA* jako punkt końcowy analizowano częstość przerwania leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby).

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Przerwanie leczenia ogółem, z powodu AEs oraz z powodu progresji choroby w populacji pacjentek *gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*)

Punkt końcowy		I	N	n (%)*	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Przerwanie leczenia	Ogółem	NIR	136	89 (64,5)	**0,12 (0,04; 0,36)**	**4 (3; 6)**	**<0,001**
		PL	65	61 (93,8)			
	Z powodu AEs	NIR	136	17 (12,5)	9,14 (1,19; 70,28)	10 (6; 35)	0,033
		PL	65	1 (1,5)			
	Z powodu progresji choroby	NIR	136	63 (46,3)	**0,28 (0,15; 0,54)**	**4 (3; 7)**	**<0,001**
		PL	65	49 (75,4)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla porównania NIR vs PL w populacji *gBRCAmut* wykazała, iż pacjentki stosujące niraparyb istotnie statystycznie (p<0,001) rzadziej przerywały leczenie ogółem w porównaniu z chorymi przyjmującymi PL (OR=0,12 [95%CI: 0,04; 0,36]). Obliczony parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 6), co oznacza, iż podając 4 pacjentkom NIR zamiast PL, uda się uniknąć jednego dodatkowego przypadku przerwania leczenia ogółem. Oszacowana wartość wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

Również przerwanie leczenia z powodu progresji choroby występowało istotnie częściej u pacjentek otrzymujących placebo w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi niraparyb (OR=0,28 [95% CI: 0,15; 0,54]). Obliczony parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 7), co oznacza, iż podając 4 pacjentkom NIR zamiast PL, uda się uniknąć jednego dodatkowego przypadku przerwania leczenia z powodu progresji choroby. Oszacowana wartość wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy

Natomiast przerwanie leczenia z powodu AEs występowało istotnie częściej w grupie chorych otrzymujących niraparyb.

W poniższej tabeli przedstawiono dodatkowo dane dotyczące przerwania leczenia w ogólnej populacji pacjentek.

Tabela 31. Przerwanie leczenia ogółem, z powodu AEs oraz z powodu progresji choroby w populacji ogółem; NIR vs PL (*NOVA*)

Punkt końcowy		I	N	n* (%)*	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Przerwanie leczenia	Ogółem	NIR	367	274 (74,7)	**0,29 (0,16; 0,51)**	**7 (5; 11)**	**<0,001**
		PL	179	163 (91,1)			
		NIR	367	50 (13,6)			

Punkt końcowy		I	N	n* (%)*	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Z powodu AEs	**PL**	179	3 (1,7)	9,25 (2,84; 30,10)	9 (7; 14)	<0,001
	Z powodu progresji choroby	**NIR**	367	192 (52,3)	**0,24 (0,15; 0,37)**	**4 (3; 5)**	**<0,001**
		PL	179	147 (82,1)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla porównania NIR vs PL w populacji ogółem wykazała, iż pacjentki stosujące niraparyb istotnie statystycznie (p<0,001) rzadziej przerywały leczenie ogółem w porównaniu z chorymi przyjmującymi PL (OR=0,29 [95%CI: 0,16; 0,51]). Obliczony parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 5; 11), co oznacza, iż podając 7 pacjentkom NIR zamiast PL, uda się uniknąć jednego dodatkowego przypadku przerwania leczenia ogółem.

Również przerwanie leczenia z powodu progresji choroby występowało istotnie częściej u pacjentek otrzymujących placebo w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi niraparyb (OR=0,24 [95% CI: 0,15; 0,37]). Oszacowany parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 5) dla tego punktu końcowego.

Natomiast przerwanie leczenia z powodu AEs występowało istotnie częściej w grupie chorych otrzymujących niraparyb.

5.6.2. Poszczególne zdarzenia niepożądane ≥2 stopnia nasilenia

W publikacji *Matulonis 2019* zaprezentowane zostały liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne (niehematologiczne) zdarzenia niepożądane ≥2 stopnia nasilenia rejestrowane u co najmniej 10% pacjentów w populacji *gBRCAmut.*

We wskazanej publikacji wpływ hematologicznych zdarzeń niepożądanych - na przykład niedokrwistości, neutropenii i trombocytopenii - nie został oceniony, ponieważ zgodnie z wcześniejszą publikacją do badania *NOVA* (*Oza 2018* [17]) zostało wykazane, że toksyczność hematologiczna nie posiada istotnego negatywnego wpływu na jakość życia pacjentek.

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Poszczególne (niehematologiczne) AEs ≥2 stopnia nasilenia w populacji *gBRCAmut* (*NOVA)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zmęczenie	**NIR**	136	43 (31,6)	3,29 (1,45; 7,51)	6 (4; 15)	0,005
	PL	65	8 (12,3)			
Nudności	**NIR**	136	30 (22,1)	2,78 (1,10; 7,07)	8 (5; 66)	0,031
	PL	65	6 (9,2)			
Nadciśnienie	**NIR**	136	26 (19,1)	3,60 (1,20; 10,81)	8 (5; 39)	0,022
	PL	65	4 (6,2)			
Zaparcia	**NIR**	136	17 (12,5)	4,50 (1,01; 20,10)	11 (7; 147)	0,049
	PL	65	2 (3,1)			

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Ból głowy	**NIR**	136	15 (11,0)	3,90 (0,87; 17,62)	-	0,076
	PL	65	2 (3,1)			
Wymioty	**NIR**	136	14 (10,3)	7,34 (0,94; 57,12)	-	0,057
	PL	65	1 (1,5)			
Ból brzucha	**NIR**	136	10 (7,4)	0,95 (0,31; 2,91)	-	0,932
	PL	65	5 (7,7)			
Zakażenie dróg moczowych	**NIR**	136	8 (5,9)	0,95 (0,28; 3,29)	-	0,939
	PL	65	4 (6,2)			
Niestrawność	**NIR**	136	7 (5,1)	3,47 (0,42; 28,84)	-	0,249
	PL	65	1 (1,5)			
Ból pleców	**NIR**	136	7 (5,1)	1,71 (0,35; 8,47)	-	0,511
	PL	65	2 (3,1)			
Duszność	**NIR**	136	6 (4,4)	10,32 (0,30; 356,30)	-	0,196
	PL	65	0			
Zmniejszenie apetytu	**NIR**	136	6 (4,4)	2,95 (0,35; 25,06)	-	0,321
	PL	65	1 (1,5)			
Biegunka	**NIR**	136	5 (3,7)	1,20 (0,23; 6,37)	-	0,829
	PL	65	2 (3,1)			
Ból stawów	**NIR**	136	5 (3,7)	1,20 (0,23; 6,37)	-	0,829
	PL	65	2 (3,1)			
Bezsenność	**NIR**	136	5 (3,7)	8,71 (0,25; 304,95)	-	0,233
	PL	65	0			
Zapalenie nosogar-dzieli	**NIR**	136	4 (2,9)	1,94 (0,21; 17,71)	-	0,557
	PL	65	1 (1,5)			
Wzdęcia	**NIR**	136	2 (1,5)	0,96 (0,09; 10,73)	-	0,970
	PL	65	1 (1,5)			
Zawroty głowy	**NIR**	136	2 (1,5)	0,96 (0,09; 10,73)	-	0,970
	PL	65	1 (1,5)			
Kaszel	**NIR**	136	2 (1,5)	4,01 (0,10; 156,15)	-	0,457
	PL	65	0			
Ból mięśni	**NIR**	136	1 (0,7)	0,47 (0,03; 7,70)	-	0,600
	PL	65	1 (1,5)			
Kołatanie serca	**NIR**	136	1 (0,7)	2,50 (0,06; 108,93)	-	0,635
	PL	65	0			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W populacji pacjentek *gBRCAmut* istotnie częściej w grupie chorych leczonych niraparybem rejestrowano zmęczenie, nudności, nadciśnienie oraz zaparcia ≥2 stopnia nasilenia.

Wyniki analizy statystycznej dla populacji pacjentek *gBRCAmut* wskazują, że szansa wystąpienia zmęczenia, nudności, nadciśnienia oraz zaparć w stopniu nasilenia ≥2 jest większa odpowiednio 3,29; 2,78; 3,60 i 4,50 razy od analogicznej szansy w grupie pacjentek leczonych placebo.

5.6.3. Zdarzenia niepożądane

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane w populacji ogółem; NIR vs PL (*NOVA*)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
TEAEs ogółem*	**NIR**	367	367 (100)	26,59 (2,20; 321,29)	23 (12; 49)	0,010
	PL	179	171 (95,5)			
TEAEs związane z leczeniem	**NIR**	367	358 (97,5)	16,29 (7,80; 34,00)	4 (3; 5)	<0,001
	PL	179	127 (70,9)			
TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE	**NIR**	367	272 (74,1)	9,64 (6,33; 14,66)	2 (2; 3)	<0,001
	PL	179	41 (22,9)			
Związane z leczeniem TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE	**NIR**	367	237 (64,6)	38,97 (18,58; 81,72)	2 (2; 2)	<0,001
	PL	179	8 (4,5)			
Ciężkie TEAEs ogółem	**NIR**	367	110 (30,0)	2,41 (1,51; 3,84)	7 (5; 14)	<0,001
	PL	179	27 (15,1)			
Ciężkie TEAEs związane z leczeniem	**NIR**	367	62 (16,9)	17,99 (4,35; 74,44)	7 (5; 9)	<0,001
	PL	179	2 (1,1)			
TEAE prowadzące do czasowego zaprzestania leczenia	**NIR**	367	253 (68,9)	41,92 (20,69; 84,92)	2 (2; 2)	<0,001
	PL	179	9 (5,0)			
TEAE prowadzące do redukcji dawki	**NIR**	367	244 (66,5)	11,67 (7,30; 18,66)	2 (2; 3)	<0,001
	PL	179	26 (14,5)			
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	**NIR**	367	54 (14,7)	7,55 (2,69; 21,19)	9 (6; 13)	<0,001
	PL	179	4 (2,2)			
TEAE prowadzące do zgonu	**NIR**	367	0	-	-	-
	PL	179	0			

*TEAE: zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (ang. *tretment-emergent adverse event*)

W ogólnej populacji pacjentek istotnie częściej w grupie chorych leczonych niraparybem rejestrowano TEAEs ogółem, TEAEs związane z leczeniem, TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE, związane z leczeniem TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE, ciężkie TEAEs ogółem, ciężkie TEAEs związane z leczeniem, TEAE prowadzące do czasowego zaprzestania leczenia, TEAE prowadzące do redukcji dawki, TEAE prowadzące do przerwania leczenia oraz TEAE prowadzące do zgonu.

Podczas trwania leczenia nie odnotowano wystąpienia żadnego przypadku zgonu, zarówno w grupie pacjentek otrzymujących niraparyb, jak i w grupie przyjmujacej placebo. Podczas okresu *follow-up* 3 pacjentów zmarło (1 pacjentka w grupie niraparybu, 2 pacjentki w grupie placebo) z powodu zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej. 2 zgony (1 w grupie niraparybu, 1 w grupie placebo) zostały ocenione przez badacza na mające związek z zastosowanym leczeniem.

Istotne jest, że w przygotowanym przez *NICE* [37] dokumencie eksperci kliniczni oraz pacjenci podkreślają, iż niraparyb jest wyjątkowo dobrze tolerowany oraz cechuje się krótkotrwałymi, poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi. Większość hematologicznych zdarzeń niepożądanych zostało zidentyfikowanych na podstawie rutynowych badań krwi, natomiast pacjenci nie byli ich świadomi.

5.6.4. Poszczególne zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w jakimkolwiek stopniu nasilenia u co najmniej 10% pacjentów oraz w stopniu ≥3, które korespondowały ze zdarzeniami niepożądanymi w jakimkolwiek stopniu nasilenia.

Tabela 34. Poszczególne AEs w populacji ogółem; NIR vs PL (*NOVA*)

Punkt końcowy		I	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p
Nudności	*1-4 stopień*	NIR	367	270 (73,6)	5,13 (3,49; 7,53)	3 (3; 4)	<0,001
		PL	179	63 (35,2)			
	≥3 stopień	NIR	367	11 (3,0)	2,73 (0,60; 12,47)	-	0,194
		PL	179	2 (1,1)			
Anemia	*1-4 stopień*	NIR	367	178 (48,5)	13,11 (7,05; 24,38)	3 (3; 3)	<0,001
		PL	179	12 (6,7)			
	≥3 stopień	NIR	367	91 (24,8)	181,24 (5,84; 5620,88)	5 (4; 5)	0,003
		PL	179	0			
Trombocyto-penia	*1-4 stopień*	NIR	367	169 (46,0)	24,61 (10,63; 56,97)	3 (3; 3)	<0,001
		PL	179	6 (3,4)			
	≥3 stopień	NIR	367	104 (28,3)	70,39 (9,73; 509,07)	4 (4; 5)	<0,001
		PL	179	1 (0,6)			
Zmęczenie	*1-4 stopień*	NIR	367	168 (45,8)	1,76 (1,21; 2,56)	8 (5; 22)	0,003
		PL	179	58 (32,4)			
	≥3 stopień	NIR	367	21 (5,7)	34,20 (1,08; 1081,12)	18 (12; 36)	0,045
		PL	179	0			
Zaparcia	*1-4 stopień*	NIR	367	146 (39,8)	2,62 (1,72; 4,00)	6 (4; 9)	<0,001
		PL	179	36 (20,1)			
	≥3 stopień	NIR	367	2 (0,5)	0,98 (0,09; 10,83)	-	0,984
		PL	179	1 (0,6)			

Punkt końcowy		I	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p
Wymioty	***1-4 stopień***	**NIR**	367	126 (34,3)	2,70 (1,72; 4,25)	6 (5; 10)	<0,001
		PL	179	29 (16,2)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	7 (1,9)	3,46 (0,42; 28,35)	-	0,247
		PL	179	1 (0,6)			
Ból głowy	***1-4 stopień***	**NIR**	367	95 (25,9)	3,33 (1,92; 5,78)	7 (5; 11)	<0,001
		PL	179	17 (9,5)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	1 (0,3)	2,49 (0,06; 105,85)	-	0,633
		PL	179	0			
Zmniejszenie apetytu	***1-4 stopień***	**NIR**	367	93 (25,3)	2,00 (1,24; 3,22)	10 (6; 28)	0,005
		PL	179	26 (14,5)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	1 (0,3)	0,49 (0,03; 7,82)	-	0,611
		PL	179	1 (0,6)			
Bezsenność	***1-4 stopień***	**NIR**	367	89 (24,3)	4,09 (2,21; 7,55)	6 (5; 10)	<0,001
		PL	179	13 (7,3)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	1 (0,3)	2,49 (0,06; 105,85)	-	0,633
		PL	179	0			
Ból brzucha	***1-4 stopień***	**NIR**	367	83 (22,6)	0,69 (0,46; 1,04)	-	0,077
		PL	179	53 (29,6)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	4 (1,1)	0,65 (0,14; 2,92)	-	0,571
		PL	179	3 (1,7)			
Zmniejszenie liczby płytek krwi	***1-4 stopień***	**NIR**	367	74 (20,2)	11,05 (3,97; 30,75)	6 (5; 8)	<0,001
		PL	179	4 (2,2)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	27 (7,4)	44,43 (1,41; 1396,98)	14 (10; 24)	0,031
		PL	179	0			
Duszność	***1-4 stopień***	**NIR**	367	71 (19,3)	2,62 (1,46; 4,73)	10 (7; 22)	0,001
		PL	179	15 (8,4)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	4 (1,1)	0,98 (0,18; 5,38)	-	0,977
		PL	179	2 (1,1)			
Nadciśnienie tętnicze	***1-4 stopień***	**NIR**	367	71 (19,3)	5,13 (2,41; 10,91)	7 (6; 11)	<0,001
		PL	179	8 (4,5)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	30 (8,2)	3,89 (1,35; 11,23)	17 (11; 56)	0,012
		PL	179	4 (2,2)			
Biegunka	***1-4 stopień***	**NIR**	367	70 (19,1)	0,90 (0,58; 1,41)	-	0,659
		PL	179	37 (20,7)			

Punkt końcowy		I	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p
	≥3 stopień	**NIR**	367	1 (0,3)	0,24 (0,02; 2,68)	-	0,248
		PL	179	2 (1,1)			
Neutropenia	***1-4 stopień***	**NIR**	367	66 (18,0)	6,32 (2,68; 14,89)	7 (6; 11)	<0,001
		PL	179	6 (3,4)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	41 (11,2)	22,39 (3,05; 164,12)	10 (8; 15)	0,002
		PL	179	1 (0,6)			
Zawroty głowy	***1-4 stopień***	**NIR**	367	61 (16,6)	2,55 (1,36; 4,77)	11 (7; 29)	0,004
		PL	179	13 (7,3)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	0	-	-	-
		PL	179	0			
Astenia	***1-4 stopień***	**NIR**	367	58 (15,8)	1,91 (1,07; 3,43)	15 (9; 132)	0,030
		PL	179	16 (8,9)			
Kaszel	***1-4 stopień***	**NIR**	367	55 (15,0)	3,77 (1,75; 8,10)	10 (7; 20)	<0,001
		PL	179	8 (4,5)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	0	-	-	-
		PL	179	0			
Ból pleców	***1-4 stopień***	**NIR**	367	49 (13,4)	1,16 (0,67; 2,00)	-	0,595
		PL	179	21 (11,7)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	2 (0,5)	4,00 (0,11; 150,97)	-	0,455
		PL	179	0			
Zmniejszenie liczby neutrofili	***1-4 stopień***	**NIR**	367	49 (13,4)	5,36 (2,10; 13,71)	10 (7; 18)	<0,001
		PL	179	5 (2,8)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	32 (8,7)	8,45 (2,00; 35,69)	14 (10; 27)	0,004
		PL	179	2 (1,1)			
Ból stawów	***1-4 stopień***	**NIR**	367	43 (11,7)	0,95 (0,55; 1,64)	-	0,846
		PL	179	22 (12,3)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	1 (0,3)	2,49 (0,06; 105,85)	-	0,633
		PL	179	0			
Niestrawność	***1-4 stopień***	**NIR**	367	42 (11,4)	1,23 (0,68; 2,23)	-	0,492
		PL	179	17 (9,5)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	0	-	-	-
		PL	179	0			
Zapalenie nosogardzieli	***1-4 stopień***	**NIR**	367	41 (11,2)	1,61 (0,84; 3,08)	-	0,154
		PL	179	13 (7,3)			

Punkt końcowy		I	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p
	≥3 stopień	**NIR**	367	0	-	-	-
		PL	179	0			
Zakażenie dróg moczowych	***1-4 stopień***	**NIR**	367	38 (10,4)	1,76 (0,88; 3,54)	-	0,110
		PL	179	11 (6,1)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	3 (0,8)	0,73 (0,12; 4,40)	-	0,731
		PL	179	2 (1,1)			
Kołatanie serca	***1-4 stopień***	**NIR**	367	38 (10,4)	6,78 (2,06; 22,26)	12 (9; 23)	0,002
		PL	179	3 (1,7)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	0	-	-	-
		PL	179	0			
Zaburzenia smaku	***1-4 stopień***	**NIR**	367	37 (10,1)	2,75 (1,20; 6,31)	17 (10; 72)	0,017
		PL	179	7 (3,9)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	0	-	-	-
		PL	179	0			
Ból mięśni	***1-4 stopień***	**NIR**	367	30 (8,2)	0,80 (0,43; 1,47)	-	0,467
		PL	179	18 (10,1)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	1 (0,3)	2,49 (0,06; 105,85)	-	0,633
		PL	179	0			
Wzdęcia	***1-4 stopień***	**NIR**	367	28 (7,6)	0,59 (0,33; 1,06)	-	0,079
		PL	179	22 (12,3)			
	≥3 stopień	**NIR**	367	0	0,25 (0,01; 4,64)	-	0,349
		PL	179	1 (0,6)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Kategoria zmęczenia obejmejmowała dane dotyczące zmęczenia, osłabienia, złego samopoczucia oraz letargu

W ogólnej populacji pacjentek istotnie częściej w grupie chorych leczonych niraparybem rejestrowano nudności (stopień 1-4), anemię (1-4 stopień, ≥3 stopień), trombocytopenię (1-4 stopień, ≥3 stopień), zmęczenie (1-4 stopień, ≥3 stopień), zaparcia (1-4 stopień), wymioty (1-4 stopień), ból głowy (1-4 stopień), zmniejszenie apetytu (1-4 stopień), bezsenność (1-4 stopień), zmniejszenie liczby płytek krwi (1-4 stopień, ≥3 stopień), duszność (1-4 stopień), nadciśnienie tętnicze (1-4 stopień, ≥3 stopień), neutropenię (1-4 stopień, ≥3 stopień), zawroty głowy (1-4 stopień), astenię (1-4 stopień), kaszel (1-4 stopień), zmniejszenie liczby neutrofili (1-4 stopień, ≥3 stopień), kołatanie serca (1-4 stopień) oraz zaburzenia smaku (1-4 stopień).

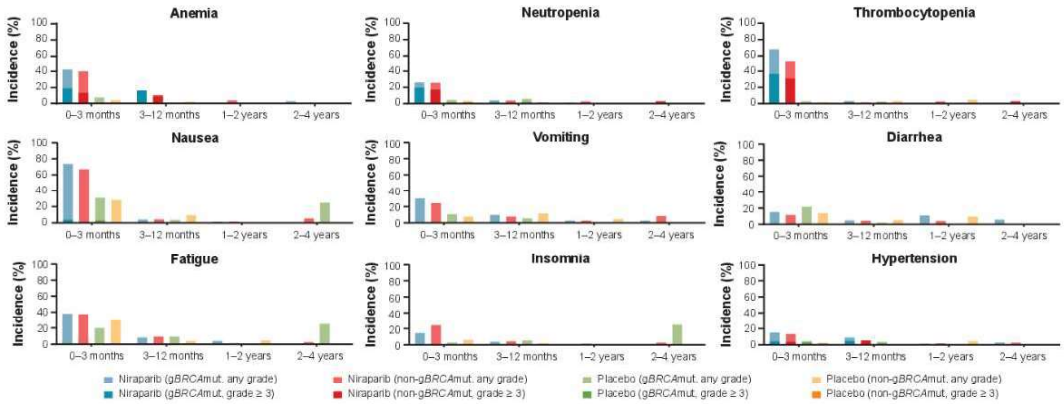
Należy podkreślić, iż częstość występowania anemii, neutropenii, trombocytopenii, nudności oraz wymiotów była najwyższa w pierwszym miesiącu trwania badania *NOVA*. W Załączniku w Rozdziale 11.12 przedstawiono częstość występowania anemii, neutropenii, trombocytopenii, nudności oraz wymiotów w pierwszych 5 miesiącach trwania badania.

5.6.5. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa

Zidentyfikowano trzy doniesienia konferencyjne: poster *Juden 2019* [24], abstrakt *Juden 2019* [25] oraz *Mirza 2019* [27].

W materiałach konferencyjnych do badania *NOVA - Juden 2019* [24, 25], przedstawiono wyniki w zakresie oceny bezpieczeństwa z datą odcięcia na wrzesień 2017 r. Autorzy analizowali częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) u pacjentów otrzymujących niraparyb przez okres do 3,5 lat względem grupy kontrolnej, w podziale na populację z mutacją oraz bez mutacji *gBRCAmut* (*gBRCAmut* oraz *non-gBRCAmut*). Szczegółowe wyniki (w tym dla populacji *gBRCAmut*) przedstawiono na poniższym wykresie. W związku z powyższym, autorzy raportu odstąpili od przeprowadzania dalszych obliczeń statystycznych.

Wykres 5. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły TEAE w populacji *gBRCAmut* oraz *non-gBRCAmut*; niraparyb vs placebo (*cut off*: wrzesień 2017) [24]



Dla okresu ekspozycji wynoszącego 2-4 lat, częstość wystąpienia hematologicznych TEAEs ≥3 stopnia była bardzo niska w grupie NIR (anemia: brak, neutropenia: 1 (1,4%) pacjent, trombocytopenia: 2 pacjentów (2,9%)). W grupie placebo nie odnotowano ww. TEAEs. W zakresie niehemtaologicznych TEAEs występujących w jakimkoliwek stopniu (nudności, zmęczenia, wymiotów, bezsenności, nadciśnienia, biegunki, nadwrażliwości na światło, wysypki) obserwowana częstość w grupie NIR wyniosła od 0% (wysypka) do 5,8% (wymioty) oraz w grupie placebo 0% (wymiotów, nadciśnienia, biegunki, nadwrażliwości na światło, wysypki) do 10% (nudności, zmęczenie, bezsenność).

Z uwagi na fakt, iż prezentowane dane zostały podzielone na cząstkowe okresy obserwacji tj. brak danych zbiorczych dla populacji z mutacją gBRCAmut, autorzy raportu nie mogli ich wykorzystać w zakresie analizy pośredniej NIR vs OLA.

W analizowanym okresie obserwacji u 66 pacjentów (48,5%) z populacji *gBRCAmut* odnotowano TEAEs związane z funkcją nerek w jakimkolwiek stopniu nasilenia, a u 1 (0,7%) pacjenta powyższe zdarzenie niepożądane było w ≥3 stopniu toksyczności. **Autorzy badania wskazują, że nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w częstości wystąpienia TEAEs w zależności od statusu mutacji *BRCA***.

5.7. Wyniki porównania pośredniego – skuteczność kliniczna

W tabeli poniżej zestawiono wyniki analizy pośredniej z zakresu oceny skuteczności klinicznej dla porównania NIR vs OLP, przeprowadzonej przez wspólną grupę referencyjną PL.

Szczegółowe wyniki oceny skuteczności dla niraparybu w porównaniu z placebo znajdują się w Rozdziale 5.5 niniejszej analizy. Natomiast wyniki oceny skuteczności dla olaparybu, wyłącznie dla punktów końcowych zbieżnych z punktami końcowymi dla niraparybu, znajdują się w Rozdziale 11.8 oraz Rozdziale 11.9.

Porównanie pośrednie z zakresu skuteczności klinicznej zostało przeprowadzone w populacji pacjentek z *gBRCAmut (*badanie *NOVA)/BRCAmut (*badanie *STUDY 19)*. W przypadku analizy punktu końcowego: przeżycie bez progresji choroby, w badaniu po stronie ocenianej interwencji zidentyfikowano również dane dla populacji *gBRCAmut+sBRCAmut*. W badaniu *STUDY 19* zidentyfikowano ponadto ocenę punktu końcowego przeżycie bez progresji choroby dla populacji *gBRCAmut,* który również uwzględniono w porównaniu pośrednim. A zatem analiza punktu końcowego PFS została przeprowadzona w kilku wariantach.

Tabela 35. Wyniki analizy skuteczności na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego; NIR vs OLP

Punkt końcowy	NIR vs PL	OLP vs PL	Wynik porównania pośredniego: NIR vs OLP
	HR (95% CI)*	HR (95% CI)^	
Populacja *gBRCAmut+sBRCAmut* z badania *NOVA* vs populacja *BRCAmut* z badania *STUDY 19*			
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	0,26 (0,18; 0,39)	0,18 (0,10; 0,31)	1,44 (0,73; 2,87) p-value = 0,293 (fixed model)
Populacja *gBRCAmut* z badania NOVA vs populacja *gBRCAmut* z badania *STUDY 19*			
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	0,27 (0,17; 0,41)	0,17 (0,09; 0,31)	1,59 (0,74; 3,39) p-value = 0,232 (fixed model)
Populacja *gBRCAmut* z badania *NOVA* vs populacja *BRCAmut* z badania *STUDY 19*			
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	0,27 (0,17; 0,41)	0,18 (0,10; 0,31)	1,50 (0,73; 3,07) p-value = 0,268 (fixed model)
Populacja *gBRCAmut* z badania *NOVA* vs populacja *BRCAmut* z badania *STUDY 19* (z badania *STUDY 19* wykorzystano dane dla *data cut-off*: 26 listopada 2012)			
Przeżycie całkowite (OS)	0,91 (0,36; 2,28)	0,73 (0,45; 1,17)	1,25 (0,44; 3,52) p-value = 0,678 (fixed model)
Populacja *gBRCAmut* z badania *NOVA* vs populacja *BRCAmut* z badania *STUDY 19*			
Czas do pierwszej terapii (TFST)	0,31 (0,21; 0,48)	0,33 (0,22; 0,50)	0,94 (0,53; 1,68) p-value = 0,833 (fixed model)

*Hazard względny z badania *NOVA*; ^Hazard względny z badania *STUDY 19*

Przeprowadzona analiza pośrednia dla porównania NIR vs OLP stosowanych w monoterapii podtrzymującej u pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy

porównywanymi grupami w zakresie następujących punktów końcowych: 1) przeżycie bez progresji choroby (PFS) w każdej z analizowanych populacji, 2) przeżycie całkowite (OS) oraz 3) czas do pierwszej terapii (TFST).

Wnioskować, zatem należy, iż skuteczność leczenia niraparybem w dawce 300 mg podawanym raz dziennie u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* jest porównywalna do terapii z zastosowaniem olaparybu podawanym w dawce 400 mg 2 razy dziennie.

5.8. Wyniki porównania pośredniego – bezpieczeństwo

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy pośredniej dotyczącej porównania bezpieczeństwa NIR z OLP.

Szczegółowe wyniki oceny bezpieczeństwa dla niraparybu znajdują się w Rozdziale 5.6 niniejszej analizy. Natomiast wyniki oceny bezpieczeństwa dla olaparybu, wyłącznie dla punktów końcowych zbieżnych z punktami końcowymi dla niraparybu, znajdują się w Rozdziale 11.9 niniejszej analizy.

Porównanie pośrednie z zakresu bezpieczeństwa zostało przeprowadzone w populacji ogółem. W badaniu *NOVA* uwzględnionym po stronie ocenianej interwencji ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona bowiem dla populacji ogółem (brak danych dla populacji pacjentek z *gBRCAmut*). W związku z powyższym w przypadku badania *STUDY 19* do analizy włączono dane z zakresu bezpieczeństwa odnoszące się do ogólnej populacji pacjentek.

Tabela 36. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego; NIR vs OLP

Punkt końcowy	NIR vs PL	OLP vs PL	Wynik porównania pośredniego: NIR vs OLP
	OR (95% CI)*	OR (95% CI)^	Wynik metaanalizy OR (95% CI); wartość p
Przerwanie leczenia ogółem	0,29 (0,16; 0,51)	0,20 (0,11; 0,35)	1,47 (0,66; 3,30) p-value = 0,346 (fixed model)
Przerwanie leczenia z powodu AEs	9,25 (2,84; 30,10)	1,42 (0,23; 8,65)	6,51 (0,75; 56,29) p-value = 0,089 (fixed model)
Przerwanie leczenia z powodu progresji choroby	0,24 (0,15; 0,37)	0,25 (0,15; 0,42)	0,96 (0,49; 1,89) p-value = 0,915 (fixed model)
AEs ogółem	26,59 (2,20; 321,29)	2,50 (0,75; 8,32)	10,65 (0,67; 169,56) p-value = 0,094 (fixed model)
AEs związane z leczeniem	16,29 (7,80; 34,00)	3,04 (1,57; 5,89)	**5,37** **(1,99; 14,44)** **p-value <0,001** **(fixed model)**
Ciężkie zdarzenia niepożądane	2,41 (1,51; 3,84)	2,40 (1,13; 5,10)	1,01 (0,41; 2,44) p-value = 0,990 (fixed model)
Poszczególne zdarzenia niepożądane			

Nudności	**1-4 stopień**	5,13 (3,49; 7,53)	4,28 (2,55; 7,17)	1,20 (0,63; 2,28) p-value = 0,582 (fixed model)
	≥3 stopień	2,73 (0,60; 12,47)	6,98 (0,34; 141,89)	0,39 (0,01; 11,43) p-value = 0,586 (fixed model)
Zmęczenie	**1-4 stopień**	1,76 (1,21; 2,56)	1,70 (1,04; 2,78)	1,03 (0,56; 1,91) p-value = 0,916 (fixed model)
	≥3 stopień	34,20 (1,08; 1081,12)	2,46 (0,75; 8,05)	13,90 (0,36; 535,58) p-value = 0,158 (fixed model)
Anemia	**1-4 stopień**	13,11 (7,05; 24,38)	4,68 (1,97; 11,13)	2,80 (0,96; 8,11) p-value = 0,058 (fixed model)
	≥3 stopień	181,24 (5,84; 5620,88)	6,89 (0,84; 56,82)	26,30 (0,47; 1480,49) p-value = 0,112 (fixed model)
Zaparcia	**1-4 stopień**	2,62 (1,72; 4,00)	2,11 (1,06; 4,22)	1,24 (0,55; 2,80) p-value = 0,599 (fixed model)
	≥3 stopień	0,98 (0,09; 10,83)	-	-
Wymioty	**1-4 stopień**	2,70 (1,72; 4,25)	3,12 (1,69; 5,76)	0,87 (0,41; 1,85) p-value = 0,710 (fixed model)
	≥3 stopień	3,46 (0,42; 28,35)	2,86 (0,29; 27,90)	1,21 (0,05; 26,79) p-value = 0,905 (fixed model)
Neutropenia	**1-4 stopień**	6,32 (2,68; 14,89)	1,33 (0,41; 4,32)	4,74 (1,11; 20,25) p-value = 0,036 (fixed model)
	≥3 stopień	22,39 (3,05; 164,12)	4,85 (0,56; 42,07)	4,62 (0,24; 87,28) p-value = 0,308 (fixed model)
Ból głowy	**1-4 stopień**	3,33 (1,92; 5,78)	1,81 (0,93; 3,54)	1,83 (0,77; 4,36) p-value = 0,170 (fixed model)
	≥3 stopień	2,49 (0,06; 105,85)	0,32 (0,01; 7,78)	7,70 (0,06; 1048,80) p-value = 0,416 (fixed model)
Zmniejszenie apetytu	**1-4 stopień**	2,00 (1,24; 3,22)	1,69 (0,88; 3,27)	1,18 (0,52; 2,66) p-value = 0,690 (fixed model)
	≥3 stopień	0,49	-	-

		(0,03; 7,82)		
Ból brzucha	**1-4 stopień**	0,69 (0,46; 1,04)	0,92 (0,53; 1,60)	0,75 (0,38; 1,49) p-value = 0,418 (fixed model)
	≥3 stopień	0,65 (0,14; 2,92)	0,70 (0,15; 3,19)	0,93 (0,11; 7,85) p-value = 0,943 (fixed model)
Biegunka	**1-4 stopień**	0,90 (0,58; 1,41)	1,17 (0,67; 2,03)	0,77 (0,38; 1,57) p-value = 0,479 (fixed model)
	≥3 stopień	0,24 (0,02; 2,68)	0,94 (0,19; 4,74)	0,26 (0,01; 4,68) p-value = 0,359 (fixed model)
Zawroty głowy	**1-4 stopień**	2,55 (1,36; 4,77)	2,02 (0,87; 4,67)	1,26 (0,44; 3,60) p-value = 0,664 (fixed model)
	≥3 stopień	-	-	-
Astenia	**1-4 stopień**	1,91 (1,07; 3,43)	1,57 (0,73; 3,38)	1,22 (0,46; 3,20) p-value = 0,688 (fixed model)
Kaszel	**1-4 stopień**	3,77 (1,75; 8,10)	1,90 (0,92; 3,91)	1,99 (0,69; 5,70) p-value = 0,201 (fixed model)
	≥3 stopień	-	-	-
Ból pleców	**1-4 stopień**	1,16 (0,67; 2,00)	1,57 (0,77; 3,22)	0,74 (0,30; 1,82) p-value = 0,509 (fixed model)
	≥3 stopień	4,00 (0,11; 150,97)	6,98 (0,34; 141,89)	0,57 (0,01; 64,16) p-value = 0,817 (fixed model)
Ból stawów	**1-4 stopień**	0,95 (0,55; 1,64)	1,24 (0,64; 2,43)	0,76 (0,32; 1,81) p-value = 0,537 (fixed model)
	≥3 stopień	2,49 (0,06; 105,85)	2,96 (0,12; 75,88)	0,84 (0,01; 119,60) p-value = 0,946 (fixed model)
Niestrawność	**1-4 stopień**	1,23 (0,68; 2,23)	2,28 (1,07; 4,87)	0,54 (0,21; 1,42) p-value = 0,211 (fixed model)
	≥3 stopień	-	-	-
Zapalenie nosogardzieli	**1-4 stopień**	1,61 (0,84; 3,08)	1,40 (0,68; 2,91)	1,14 (0,43; 3,04) p-value = 0,788 (fixed model)
	≥3 stopień	-	-	-

Zaburzenia smaku	**1-4 stopień**	2,75 (1,20; 6,31)	2,89 (1,24; 6,76)	0,95 (0,29; 3,12) p-value = 0,935 (fixed model)
	≥3 stopień	-	-	-
Wzdęcia	**1-4 stopień**	0,59 (0,33; 1,06)	1,52 (0,68; 3,38)	0,39 (0,14; 1,05) p-value = 0,062 (fixed model)
	≥3 stopień	0,25 (0,01; 4,64)	-	-

*Iloraz szans obliczony na podstawie badania *NOVA*; ^Iloraz szans obliczony na podstawie badania *STUDY 19*

W ramach analizy statystycznej przeprowadzonej na potrzeby porównania pośredniego NIR vs OLP, opartej o dane z próby klinicznej *NOVA* (ramię niraparybu) oraz *STUDY 19* (ramię olaparybu), nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami, z wyjątkiem jednego punktu końcowego – zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Analiza pośrednia dla porównania NIR vs OLP wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie wszystkich pozostałych punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa.

Mając na uwadze istotę oceny bezpieczeństwa zastosowanego leczenia, najwyższą wagę mają parametry kluczowe z punktu widzenia zarówno pacjenta jak i obiektywnej analizy tolerancji leczenia, czyli znamiennym jest zatem brak różnic w zakresie częstości wystąpienia takich efektów jak: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu AEs, przerwania leczenia z powodu progresji choroby, a także przerwania leczenia ogółem.

Podsumowując, leczenie niraparybem w dawce 300 mg podawanym raz dziennie u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, cechuje się podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z terapią olaparybem podawanym w dawce 400 mg 2 razy dziennie.

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ NIRAPARYBU

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno retrospektywne badanie obserwacyjne, w którym przedstawiono wyniki leczenia podtrzymującego niraparybem u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym, nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej w rzeczywistej praktyce klinicznej: *Gallagher 2019* [53].

Szczegółowa charakterystyka badania *Gallagher 2019* została przedstawiona w Załączniku 11.4.3.

Bezpieczeństwo

Ogółem u 57 pacjentów (37%), którzy rozpoczęli leczenie niraparybem w dawce 200 mg/dzień, odnotowano wystąpienie co najmniej jednego z trzech najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (nudności, trombocytopenia, zmęczenie) w ciągu 3 pierwszych miesięcy. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane ogółem oraz w poszczególnych stopniach nasilenia (*Gallagher 2019)*

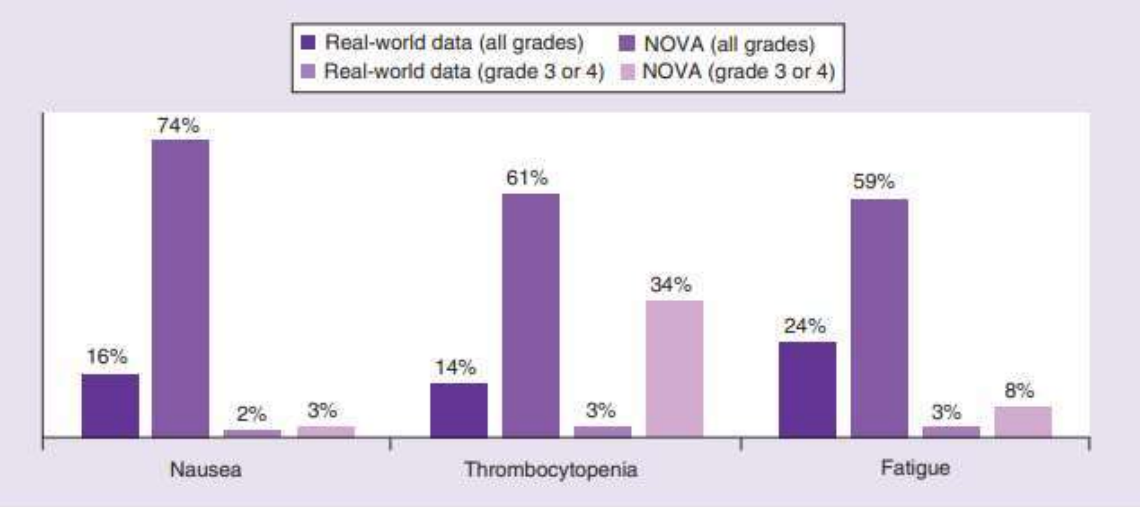
Punkt końcowy, N=153	Ogółem, n	% (95% CI)	1 stopień, n (%)	2 stopień, n (%)	3 stopień, n (%)	4 stopień, n (%)
AEs (nudności, trombocytopenia, zmęczenie)	57	37	23* (41)	27* (48)	6* (10)	1* (2)
Zdarzenia zmęczenia (wszystkie przypadki)	37	24,2 (17,4; 31,0)	16 (43)	17 (46)	3 (8)	1 (3)
Zmęczenie	14	9,2 (4,6; 13,7)	9 (64)	4 (29)	1 (7)	0
Zmęczenie w połączeniu z innymi AEs	23	15,0 (9,4; 20,7)	7 (30)	13 (57)	2 (9)	1 (4)
Zdarzenia trombocytopenii (wszystkie przypadki)	21	13,7 (8,3; 19,2)	6 (29)	11 (52)	4 (19)	0
Trombocytopenia	9	5,9 (2,2; 9,6)	2 (22)	4 (44)	3 (33)	0
Trombocytopenia w połączeniu z innymi AEs	12	7,8 (3,6; 12,1)	4 (33)	7 (58)	1 (8)	0
Zdarzenia nudności (wszytskie przypadki)	24	15,7 (9,9; 21,4)	11 (46)	10 (42)	2 (8)	1 (4)
Nudności	8	5,2 (1,7; 8,8)	6 (75)	2 (25)	0	0
Nudności w połączeniu z innymi AEs	16	10,5 (5,6; 15,3)	5 (31)	8 (50)	2 (13)	1 (6)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Gallagher 2019* prowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w przypadku stosowania niraparybu w dawce 200 mg/dzień zmęczenie wystąpiło u 37 pacjentów (24%), nudności u 24 pacjentów (16%), natomiast trombocytopenia wystąpiła u 21 pacjentów (14%). U 4 pacjentów (3%) odnotowano wystąpienie trombocytopenii 3-4 stopnia. Autorzy badania *Gallagher 2019* porównali uzyskane wyniki z zakresu bezpieczeństwa z wynikami badania *NOVA* (eksperymentalne badanie RCT). W badaniu *NOVA* trombocytopenię

w stopniu 3-4 odnotowano u 124 pacjentów (34%) stosujących niraparyb w dawce 300 mg/dzień. Wśród 153 pacjentów poddanych analizie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u 17 pacjentów (11%) trombocytopenia 1-3 stopnia została zdiagnozowana podczas wcześniejszego schematu leczenia przed rozpoczęciem stosowania niraparybu, z czego tylko u 4 pacjentów trombocytopenia (stopnia 1 u 3 pacjentów, stopnia 2 u 1 pacjenta) wystąpiła po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego niraparybem. U 1 pacjenta ze zdiagnozowaną trombocytopenią podczas wcześniejszego schematu leczenia przeprowadzono transfuzję płytek krwi przed rozpoczęciem stosowania niraparybu. Należy podkreślić, iż u tego pacjenta podczas leczenia niraparybem nie odnotowano wystąpienia żadnego AE.

Wykres 6. Odsetki pacjentów u których wystąpiły AEs w populacji pacjentów z badania *real-world* oraz z badania RCT *NOVA* (*Gallagher 2019*)



W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące zwiększenia dawki, przerwania terapii, redukcji dawki oraz przerwania leczenia u pacjentów otrzymujących niraparyb w dawce 200 mg/dzień (N=153) oraz w kohorcie pacjentów, u których wystąpiło ≥1 z trzech najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (N=57).

Tabela 38. Zwiększenie dawki, przerwanie terapii, redukcja dawki oraz przerwanie leczenia u pacjentów otrzymujących niraparyb w dawce 200 mg/dzień (N=153) oraz w kohorcie pacjentów, u których wystąpiło ≥1 z trzech najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (N=57).

Punkt końcowy	Ogółem (N=153)	Pacjenci z ≥1 z 3 najczęściej odnotowywanych AEs (N=57)	Mediana czasu od rozpoczęcia przyjmowania NIR do początku AEs, dni (N=153)
Zwiększenie dawki*	40 (26)	0	47
Przerwanie terapii (*dose interruption*)	6 (4)	6 (11)	28
Redukcja dawki leku (*dose reduction*)	17 (11)	17 (30)	45
Przerwanie leczenia	3 (2)	3 (5)	33

*Zwiększenie dawki niraparybu do 300 mg/dzień

Zdarzenia niepożądane związane z przerwaniem terapii, redukcją dawki oraz przerwaniem leczenia obejmowały trombocytopenię (n=14), zmęczenie (n=12), nudności (n=8), biegunkę (n=5) oraz wymioty (n=4). Jednakże lekarze nie zostali zapytani, które specyficzne AEs doprowadziły do zmiany dawkowania niraparybu. Anemia oraz neutropenia nie przyczyniły się do przerwania leczenia.

7. POSZERZONA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA NIRAPARYBU

7.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji – podawania produktu leczniczego Zejula® (niraparyb) stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie po ostatnim schemacie leczenia opartym na związkach platyny.

W związku z tym, przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Zejula® poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika. Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2].

7.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [4], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Zejula® oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych: *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu), *Food and Drug Administration* (www.fda.gov), *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency), *WHO Uppsala Monitoring Centre* (http://www.who-umc.org/) oraz polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl).

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Zejula® [1].

W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa Autorzy niniejszego przeglądu oprócz danych z: ChPL, raportów o zdarzeniach niepożądanych (EMA, FDA, MHRA, URPLWMiPB, WHO Uppsala Monitoring Centre) postanowili również uwzględnić: wyniki dla populacji ogółem z badania *NOVA.*

Mając na uwadze wytyczne HTA [2] rozszerzono kryteria włączenia o badania prospektywne bez randomizacji i badania randomizowane niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu (nieadekwatny komparator) oraz badania retrospektywne w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej.

Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta. Działania niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w danych znajdujących się na stronie FDA, sprawozdaniach EPAR (EMA), a w szczególności w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [1].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji, jaką jest niraparyb (produkt Zejula®).

7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Zejula®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Zejula® [1].

Działania niepożądane zostały pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości ich występowania. Uwzględniono działania niepożądane występujące: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (od ≥1/1000 do <1/100) i rzadko (od ≥1/10 000 do <1/1 000). W każdej grupie działania niepożądane uszeregowano od najcięższych do najłagodniejszych.

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Zejula® (ChPL)^

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania AEs we wszystkich stopniach nasilenia wg CTCAE				Częstość występowania AEs w 3. i 4 stopniu nasilenia wg CTCAE			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego	+						+	
	Zapalenie oskrzeli		+					+	
	Zapalenie spojówek		+						
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	+				+			
	Niedokrwistość	+				+			
	Neutropenia	+				+			
	Leukopenia		+				+		
	Pancytopenia			+				+	
	Gorączka neutropeniczna			+				+	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie łaknienia	+						+	
	Hipokaliemia		+				+		
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	+						+	
	Lęk		+					+	
	Depresja		+					+	
Zaburzenia	Ból głowy	+						+	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania AEs we wszystkich stopniach nasilenia wg CTCAE				Częstość występowania AEs w 3. i 4 stopniu nasilenia wg CTCAE			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
układu nerwowego	Zawroty głowy	+							
	Zaburzenia smaku	+							
Zaburzenia serca	Kołatania serca	+							
	Częstoskurcz		+						
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	+					+		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	+					+		
	Kaszel	+							
	Zapalenie nosa i gardła	+							
	Krwawienie z nosa		+						
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	+					+		
	Zaparcia	+						+	
	Wymioty	+					+		
	Ból brzucha	+					+		
	Biegunka	+						+	
	Niestrawność	+							
	Suchość w jamie ustnej		+					+	
	Wzdęcia		+						
	Zapalenie błon śluzowych		+					+	
	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej		+					+	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadwrażliwość na światło		+					+	
	Wysypka		+					+	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle pleców	+						+	
	Bóle stawów	+						+	
	Bóle mięśni		+					+	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu	Uczucie zmęczenia	+					+		
	Osłabienie	+					+		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania AEs we wszystkich stopniach nasilenia wg CTCAE				Częstość występowania AEs w 3. i 4 stopniu nasilenia wg CTCAE			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
podania	Obrzęki obwodowe		+						
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności GGTP		+				+		
	Zwiększenie aktywności AspAT		+					+	
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi		+						
	Zwiększenie aktywności AlAT		+					+	
	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi		+					+	
	Zmniejszenie masy ciała		+						

^Działania niepożądane uszeregowane pod względem częstości występowania niezależnie od przyczyny; częstość występowania na podstawie odsetka pacjentek, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny

Tabela powyżej zawiera działania niepożądane odnotowane u pacjentek leczonych produktem leczniczym Zejula® w monoterapii w badaniu *NOVA*. W kluczowym badaniu *NOVA* u ≥10% pacjentek przyjmujących produkt Zejula jako jedyne leczenie występowały następujące działania niepożądane: nudności, małopłytkowość, zmęczenie/astenia, niedokrwistość, zaparcia, wymioty, ból brzucha, neutropenia, bezsenność, ból głowy, zmniejszenie łaknienia, zapalenie nosa i gardła, biegunka, duszność, nadciśnienie tętnicze, niestrawność, ból pleców, zawroty głowy, kaszel, zakażenia układu moczowego, bóle stawów, kołatania serca i zaburzenia smaku. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi występującymi u >1 % leczonych osób były małopłytkowość i niedokrwistość.

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż stosowanie niraparybu w monoterapii wiązało się z bardzo częstym lub częstym występowaniem zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz zaburzeń krwi i układu chłonnego. **Zdarzenia te miały zasadniczo niewielkie nasilenie i miały przemijający charakter. Można im było przeciwdziałać poprzez zastosowanie przerwy w terapii lub zmniejszenie jego dawki.**

Informacje dotyczące interakcji produktu leczniczego Zejula® z innymi lekami, a także ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte zostały w ChPL [1] oraz APD [6].

7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLWMiPB i WHO-UMC

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych EMA (ang. *European Medicines Agency*) [53], FDA (ang. *Food and Drug Administration*) [55], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [56] oraz WHO-UMC [57].

Na stronie FDA nie zidentyfikowano alertów bezpieczeństwa (tj. brak nowych informacji dotyczących działań niepożądanych) dotyczących stosowania niraparybu przeznaczonego do stosowania w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*)

surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny.

W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono aktualną (ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 14-02-2020 r.) Charakterystykę Produktu Leczniczego dla analizowanej interwencji Zejula® [58]. Kwestie dotyczące bezpieczeństwa ujęte w ChPL wnioskowanego leku przedstawiono w rozdziale 7.3. Poza ww. ChPL leku Zejula® nie odnaleziono innych komunikatów dot. bezpieczeństwa dla niraparybu we wnioskowanej populacji pacjentów.

Odnaleziono dokument, w którym uwzględniono wnioski z raportu PSUR za okres od 25-03-2018 do 25-09-2018 [59]. Wnioski w zakresie oceny związku z zastosowaną interwencją (niraparybem) oraz częstości wystąpienia gorączki neutropenicznej zostały uwzględnione w aktualnej ChPL leku Zejula® [58]. Komitet PRAC stwierdził, że ją należy dodać w punkcie 4.8 ChPL jako nowe działanie niepożądane leku występujące z częstotliwością „*niezbyt często*" [59].

Na stronie URPLWMiPB oraz WHO-UMC nie znaleziono żadnych informacji dotyczących produktu leczniczego Zejula®.

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Zejula®, aktualne na dzień 25. marca 2020 r.

7.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań klinicznych niespełniających kryteriów PICOS włączenia do przeglądu

W wyniku wyszukiwania dodatkowo zidentyfikowano badania z zastosowaniem niraparybu, które nie spełniają kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu m.in. na brak grupy kontrolnej, randomizacji, czy nieadekwatną interwencję. Jednakże celem przedstawienia pełnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w szerszej populacji pacjentów zdecydowano o ich uwzględnieniu w niniejszym rozdziale.

Zdecydowano o uwzględnieniu badań opublikowanych w postaci pełnych tekstów, w których niraparyb stosowany był w monoterapii, w dawce 300 mg razy na dobę, u co najmniej 10 pacjentów.

7.5.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania *QUADRA*

Badanie *QUADRA* [60] było wieloośrodkowym, niezaślepionym, jednoramiennym badaniem fazy 2, w którym oceniono bezpieczeństwo i skuteczność niraparybu u dorosłych pacjentów (≥18 lat) z nawrotowym, zaawansowanym (stopień 2 lub 3), rakiem surowiczym jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, którzy byli leczeni ≥3 schematami chemioterapii. Badanie zostało przeprowadzone w 56 ośrodkach w USA i Kanadzie. Pacjenci otrzymywali doustnie niraparyb w dawce 300 mg raz na dobę, od 1 do 28 dnia każdego cyklu, do zakończenia uczestnictwa w badaniu (z powodu progresji choroby, zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody przez pacjenta).

Między 1 kwietnia 2015 r. a 1 listopada 2017 r. włączono 463 pacjentów; stanowią oni populację *safety-set*. Każdy z pacjentów otrzymał min. jedną dawkę badanego leku.

Monitorowanie bezpieczeństwa odbywało się co tydzień podczas pierwszego cyklu, a następnie co 4 tygodnie podczas kolejnych cykli. Po zakończeniu leczenia ocena guza i monitorowanie bezpieczeństwa odbywało się co 12 tygodni, do utraty kontaktu z pacjentem lub zgonu. Wszystkie zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane za pomocą MedDRA wersja 20.0 (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities)* lub nowszej. Nasilenie efektów toksycznych oceniono według NCI-CTCAE wersja 4.03 (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).* Wszystkie zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane były

rejestrowane dla każdego pacjenta od dnia podpisania świadomej zgody do ostatniej wizyty. Niezaraportowane wcześniej ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym zgony) raportowano do 30 dni od podania ostatniej dawki leku. Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu i ciężkie zdarzenia niepożądane ocenione jako związane z leczeniem były raportowane w czasie trwania badania i podczas *follow-up.*

W poniższym rozdziale uwzględniono punkty końcowe związane z bezpieczeństwem. W publikacji autorzy podali zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*, TEAE) i zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia.

Szczegółową charakterystykę badania, punktów końcowych i charakterystykę wyjściową pacjentów zamieszczono w Załączniku w Rozdziale 11.4.3.

7.5.1.1. Zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, uznane za związane z leczeniem.

Tabela 39. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia uznane za związane z leczeniem, występujące u ≥3% pacjentów (*QUADRA*)

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	Stopień 1-2 n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Nudności	261 (56%)	20 (4%)	0
Zmęczenie	185 (40%)	20 (4%)	1 (<1%)
Anemia	176 (38%)	112 (24%)	1 (<1%)
Wymioty	139 (30%)	19 (4%)	0
Trombocytopenia	136 (29%)	76 (16%)	58 (13%)
Obniżenie liczby płytek krwi	91 (20%)	35 (8%)	22 (5%)
Zmniejszenie apetytu	85 (18%)	4 (1%)	0
Zaparcia	76 (16%)	5 (1%)	0
Bezsenność	55 (12%)	3 (1%)	0
Ból głowy	52 (11%)	1 (<1%)	0
Zmniejszenie liczby białych krwinek	48 (10%)	17 (4%)	2 (<1%)
Neutropenia	32 (7%)	29 (6%)	21 (5%)
Zmniejszenie liczby neutrofili	28 (6%)	20 (4%)	4 (1%)
Leukopenia	23 (5%)	11 (2%)	5 (1%)
Zmniejszenie liczby limfocytów	17 (4%)	11 (2%)	0
Ból brzucha	14 (3%)	6 (1%)	0
Astenia	14 (3%)	4 (1%)	0
Wydłużenie odcinka QT	14 (3%)	3 (1%)	0

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	Stopień 1-2 n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Hiponatremia	13 (3%)	3 (1%)	0
Duszność	18 (4%)	2 (<1%)	0
Zmniejszenie masy ciała	25 (5%)	2 (<1%)	0
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	17 (4%)	1 (<1%)	0
Biegunka	40 (9%)	1 (<1%)	0
Krwawienie z nosa	14 (3%)	1 (<1%)	0
Zapalenie błony śluzowej	12 (3%)	1 (<1%)	0
Kołatanie serca	20 (4%)	1 (<1%)	0
Zapalenie jamy ustnej	30 (6%)	1 (<1%)	0

U pacjentów leczonych niraparybem w ramach badania *QUADRA* zaistniały w trakcie leczenia 767 zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem, z czego 416 zdarzenia w 1-2 stopniu ciężkości, 257 zdarzenia w 3 stopniu ciężkości, 93 zdarzenia w 4 stopniu ciężkości i 1 zdarzenie w 5 stopniu ciężkości. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia były zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności (269 [58%] z 463 pacjentów), wymioty (150 [32%] z 463 pacjentów) i zaparcia (79 [17%] z 463 pacjentów), zdarzenia o charakterze hematologicznym, w tym niedokrwistość (206 [44%] z 463 pacjentów), trombocytopenia (153 [33%] z 463 pacjentów), zmniejszenie liczby płytek krwi (98 [21%] z 463 pacjentów), ogólne zaburzenia, w tym zmęczenie (190 [41%] z 463 pacjentów). Powyższe zdarzenia niepożądane występowały w stopniach nasilenia od 1 do 4.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanym zaistniałymi w trakcie leczenia, które wystąpiły w stopniu 3 lub wyższym, były zdarzenia niepożądane o charakterze hematologicznym: anemia (113 [24%] z 463 pacjentów) i trombocytopenia (95 [21%] z 463 pacjentów).

Ciężkie zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 197 (43%) z 463 pacjentów. Zdarzenia, które wystąpiły u ≥5% pacjentów to: niedrożność jelita cienkiego i małopłytkowość u 34 (7%) pacjentów oraz wymioty u 27 (6%) pacjentów. Odnotowano jeden przypadek zgonu z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego. Został on uznany za związany z zastosowanym leczeniem.

7.5.1.2. Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*) doprowadziły do przerwania podawania leku u 288 (62%) z 463 pacjentów, zmniejszenia dawki u 218 (47%) pacjentów i przerwanie leczenia w 98 (21%) pacjentów.

Przedstawiony powyżej profil bezpieczeństwa został oparty na danych dotyczących schematu podawania niraparybu w dawce początkowej 300 mg raz na dobę, z wymogiem zmniejszania dawki po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego. Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa z badania *NOVA*, w której zastosowano podobny harmonogram dawkowania jak w badaniu *QUADRA* wykazał, że zastosowanie jako dawki początkowej 200 mg niraparybu u pacjentów z niską (<77 kg) masą ciała lub początkową niską liczbą płytek

(<150 000/µL) zmniejszyła częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, bez wpływu na skuteczność.

7.5.2. Ocena bezpieczeństwa niraparybu w podgrupach pacjentów <70 i ≥70 lat - retrospektywna analiza badania *NOVA*

Badanie *Fabbro 2019* [22] to retrospektywna analiza do badania *NOVA* w subpopulacji pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub rakiem otrzewnej, z podziałem wiekowym wynoszącym <70 lub ≥ 70 lat.

Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania (ang. *AEs of special interest*, AESI) oparto na znanym profilu bezpieczeństwa inhibitorów polimerazy (ADP-rybozy). Jako zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI) badania *NOVA* zostały sklasyfikowane hematologiczne zdarzenia niepożądane, gdyż mają one szczególne znaczenie w starszej populacji ze względu na zmniejszenie rezerw krwiotwórczych. Oceniane AESI obejmowały także zmęczenie, zapalenie płuc i zmiany dawkowania.

Tabela 40. Zdarzenia niepożądane raportowane w populacji <70 i ≥70 roku życia na podstawie badania *NOVA*, NIR vs PL (*Fabbro 2019*)

Zdarzenie niepożądane, n (%)	NIR (n=306)	PL (n=145)	OR (95% CI)^	Wartość p^	NNT/NNH (95% CI)^	NIR (n=61)	PL (n=34)	OR (95% CI)^	Wartość p^	NNT/NNH (95% CI)^
	Populacja <70 roku życia					Populacja ≥70 roku życia				
TEAE ogółem	306 (100,0)	138 (95,2)	23,93 (1,3; 20,11)	0,013	21 (11; 49)	61 (100,0)	33 (97,1)	3,91 (0,195; 78,35)	0,373	-
TEAE w stopniu ciężkości ≥3	229 (74,8)	32 (22,1)	10,5 (6,56; 16,80)	<0,001	2 (2; 3)	43 (70,5)	9 (26,5)	6,64 (2,6; 16,99)	<0,001	3 (2; 5)
Ciężkie TEAE	90 (29,4)	20 (13,8)	2,6 (1,53; 4,43)	<0,001	7 (5; 14)	20 (32,8)	7 (20,6)	1,88 (0,7;5,05)	0,210	-
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki	211 (69,0)	6 (4,1)	51,45 (21,94; 120,67)	<0,001	2 (2; 2)	42 (68,9)	3 (8,8)	22,84 (6,21; 84,08)	<0,001	2 (2; 3)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	210 (68,6)	22 (15,2)	12,23 (7,32; 20,45)	<0,001	2 (2; 3)	34 (55,7)	4 (11,8)	9, 45 (2,96;30,10)	<0,001	3 (2; 5)
TEAE prowadzące do całkowitego zaprzestania leczenia	42 (13,7)	3 (2,1)	7,53 (2,30; 24,73)	<0,001	9 (7; 16)	12 (19,7)	1 (2,9)	8, 08 (1,00;65,16)	0,024	-
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (TEAE) w stopniu ciężkości ≥3, które wystąpiły u ≥2% pacjentów										
Mielosupresja *	178 (58,2)	4 (2,8)	49,02 (17,69; 135,86)	<0,001	2 (2; 3)	29 (47,5)	0	87,18 (3,12; 2437,08)	0,009	3 (2; 4)
Trombocytopenia*	103 (33,7)	1 (0,7)	73,06 (10,08; 529,73)	<0,001	4 (3; 4)	21 (34,4)	0	51,12 (1,82; 1434,41)	0,021	3 (3; 6)
Anemia*	85 (27,8)	0	174,70 (5,44; 5611,30)	0,004	4 (4; 5)	8 (13,1)	0	15,47 (0,53; 450,07)	0,111	-

Zdarzenie niepożądane, n (%)	NIR (n=306)	PL (n=145)	OR (95% CI)^	Wartość p^	NNT/NNH (95% CI)^	NIR (n=61)	PL (n=34)	OR (95% CI)^	Wartość p^	NNT/NNH (95% CI)^
	Populacja <70 roku życia					Populacja ≥70 roku życia				
Leukopenia*	67 (21,9)	4 (2,8)	9,88 (3,53; 27,68)	<0,001	6 (5; 8)	12 (19,7)	0	24,45 (0,86;697,29)	0,062	-
Neutropenia*	62 (20,3)	3 (2,1)	12,03 (3,70; 39,03)	<0,001	6 (5; 8)	10 (16,4)	0	19,78 (0,69; 568,82)	0,082	-
Nadciśnienie	26 (8,5)	3 (2,1)	4,40 (1,31; 14,77)	0,017	16 (10; 57)	4 (6,6)	1 (2,9)	2,32 (0,25; 21,60)	0,461	-
Zmęczenie*	25 (8,2)	1 (1,7)	12,81 (1,72; 95,51)	0,013	14 (9; 30)	5 (8,2)	0	9,53 (0,32; 287,99)	0,194	-
Wzrost gamma-glutamylotransferaza	12 (3,9)	3 (2,1)	1,93 (0,54; 6,96)	0,314	-	1 (1,6)	0	2,60 (0,07; 99,01)	0,607	-
Nudności	10 (3,3)	2 (1,4)	2,42 (0,52; 11,17)	0,259	-	1 (1,6)	0	2,60 (0,07; 99,01)	0,607	-
Wymioty	6 (2,0)	1 (0,7)	2,88 (0,34; 24,15)	0,330	-	1 (1,6)	0	2,60 (0,07; 99,01)	0,607	-
Hipokaliemia	5 (1,6)	2 (1,4)	1,19 (0,23; 6,20)	0,838	-	0	1 (2,9)	0,26 (0,01; 5,13)	0,373	-
Duszność	3 (1,0)	1 (0,7)	1,43 (0,15; 13,83)	0,760	-	1 (1,6)	1 (2,9)	0,55 (0,03; 9,08)	0,676	-
Ból brzucha	2 (0,7)	3 (2,1)	0,31 (0,05; 1,88)	0,204	-	2 (3,3)	0	4,25 (0,13; 143,14)	0,420	-
Zaparcia	2 (0,7)	0	3,97 (0,10; 154,98)	0,460	-	0	1 (2,9)	0,26 (0,01; 5,13)	0,373	-
Hiponatremia	2 (0,7)	1 (0,7)	0,95 (0,09; 10,53)	0,965	-	2 (3,3)	1 (2,9)	1,12 (0,1; 12,81)	0,928	-

Zdarzenie niepożądane, n (%)	NIR (n=306)	PL (n=145)	OR (95% CI)^	Wartość p^	NNT/NNH (95% CI)^	NIR (n=61)	PL (n=34)	OR (95% CI)^	Wartość p^	NNT/NNH (95% CI)^
	Populacja <70 roku życia					Populacja ≥70 roku życia				
Wysięk opłucnowy	2 (0,7)	0	3,97 (0,10; 154,98)	0,460	-	1 (1,6)	2 (5,9)	0,27 (0,02; 3,06)	0,288	-
Niedrożność jelita cienkiego	2 (0,7)	3 (2,1)	0,31 (0,05; 1,88)	0,204	-	3 (4,9)	2 (5,9)	0,83 (0,13; 5,21)	0,840	-
Wodobrzusze	1 (0,3)	1 (0,7)	0,47 (0,03; 7,60)	0,597	-	0	2 (5,9)	0,14 (0,09; 2,33)	0,172	-
Biegunka	1 (0,3)	1 (0,7)	0,47 (0,03; 7,60)	0,597	-	0	1 (2,9)	0,26 (0,01; 5,13)	0,373	-
Wzdęcie brzucha	0	0	-	-	-	0	1 (2,9)	0,26 (0,01; 5,13)	0,373	-
Migotanie przedsionków	0	0	-	-	-	0	1 (2,9)	0,26 (0,01; 5,13)	0,373	-
Zakażenia związane z podaniem	0	0	-	-	-	0	1 (2,9)	0,26 (0,01; 5,13)	0,373	-
Ropień	0	0	-	-	-	0	1 (2,9)	0,26 (0,01; 5,13)	0,373	-
Ileus	0	1 (0,7)	0,24 (0,01; 4,54)	0,343	-	0	1 (2,9)	0,26 (0,01; 5,13)	0,373	-
Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego	0	1 (0,7)	0,24 (0,01; 4,54)	0,343	-	0	1 (2,9)	0,26 (0,01; 5,13)	0,373	-

Zdarzenie niepożądane, n (%)	NIR (n=306)	PL (n=145)	OR (95% CI)^	Wartość p^	NNT/NNH (95% CI)^	NIR (n=61)	PL (n=34)	OR (95% CI)^	Wartość p^	NNT/NNH (95% CI)^
	Populacja <70 roku życia					Populacja ≥70 roku życia				
Obwodowa neuropatia czuciowa	0	0	-	-	-	0	1 (2,9)	0,26 (0,01; 5,13)	0,373	-
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (TEAE), które wystąpiły u ≥10% pacjentów										
Mielosupresja*	231 (75,5)	29 (20,0)	12,32 (7,60; 19,97)	<0,001	2 (2; 3)	48 (78,7)	4 (11,8)	27,69 (8,26; 92,86)	<0,001	2 (2; 3)
Nudności	230 (75,2)	53 (36,6)	5,25 (3,43; 80,4)	<0,001	3 (3; 4)	40 (65,6)	10 (29,4)	4,57 (1,85; 11,33)	0,001	3 (2; 7)
Trombocytopenia *	185 (60,5)	10 (6,9)	20,64 (10,44; 40,82)	<0,001	2 (2; 3)	40 (65,6)	0	180,28 (6,43; 5058;56)	0,002	2 (2; 3)
Zmęczenie*	184 (60,1)	56 (38,6)	2,40 (1,60; 3,60)	<0,001	5 (4; 9)	34 (55,7)	18 (52,9)	1,12 (0,48; 2,60)	0,793	-
Anemia*	154 (50,3)	9 (6,2)	15,31 (7,52; 31,17)	<0,001	3 (2; 3)	30 (49,2)	3 (8,8)	10,00 (2,76; 36,22)	<0,001	3 (2; 5)
Zaparcia	124 (40,5)	27 (18,6)	2,98 (1,85; 4,80)	<0,001	5 (4; 8)	22 (36,1)	9 (26,5)	1,57 (0,62; 3,95)	0,341	-
Leukopenia*	109 (35,6)	20 (13,8)	3,46 (2,04; 5,86)	<0,001	5 (4; 8)	20 (32,8)	2 (5,9)	7,81 (1,70; 35,88)	0,008	4 (3; 10)
Wymioty	105 (34,3)	25 (17,2)	2,50 (1,53; 4,10)	<0,001	6 (5; 12)	21 (34,4)	4 (11,8)	3,94 (1,22; 12,70)	0,022	5 (3; 23)
Neutropenia*	96 (31,4)	10 (6,9)	6,17 (3,10; 12,26)	<0,001	5 (4; 6)	15 (24,6)	1 (2,9)	10,76 (1,35; 85,54)	0,025	5 (3; 16)
Ból głowy	83 (27,1)	14 (9,7)	3,48 (1,90; 638)	<0,001	6 (5; 11)	12 (19,7)	3 (8,8)	2,53 (0,66; 9,70)	0,175	-

Zdarzenie niepożądane, n (%)	NIR (n=306)	PL (n=145)	OR (95% CI)^	Wartość p^	NNT/NNH (95% CI)^	NIR (n=61)	PL (n=34)	OR (95% CI)^	Wartość p^	NNT/NNH (95% CI)^
	Populacja <70 roku życia					Populacja ≥70 roku życia				
Bezsenność	72 (23,5)	11 (7,6)	3,75 (1,92; 7,32)	<0,001	7 (5; 12)	17 (27,9)	2 (5,9)	6,18 (1,33; 28,67)	0,020	5 (3; 18)
Ból brzucha	70 (22,9)	42 (29,0)	0,73 (0,47; 1,14)	0,163	-	13 (21,3)	11 (32,4)	0,57 (0,22; 1,46)	0,238	-
Zmniejszenie apetytu	70 (22,9)	23 (15,9)	1,57 (0,94; 2,65)	0,087	-	23 (37,7)	3 (8,8)	6,26 (1,72; 22,80)	0,005	4 (3; 10)
Nadciśnienie	62 (20,3)	5 (3,4)	7,12 (2,79; 18,12)	<0,001	6 (5; 10)	9 (14,8)	3 (8,8)	1,79 (0,45; 7,11)	0,409	-
Biegunka	59 (19,3)	31 (21,4)	0,88 (0,54; 1,43)	0,603	-	11 (18,0)	6 (17,6)	1,02 (0,34; 3,08)	0,962	-
Bezdech	54 (17,6)	11 (7,6)	2,61 (1,32; 5,16)	0,006	10 (7; 30)	17 (27,9)	4 (11,8)	2,90 (0,89; 9,47)	0,078	-
Zawroty głowy	45 (14,7)	11 (7,6)	2,10 (1,05; 4,19)	0,035	15 (8; 169)	16 (26,2)	2 (5,9)	5,69 (1,22; 26,50)	0,027	5 (4; 25)
Ból pleców	43 (14,1)	17 (11,7)	1,23 (0,68; 2,24)	0,497	-	6 (9,8)	4 (11,8)	0,82 (0,21; 313)	0,769	-
Kaszel	43 (14,1)	6 (4,1)	3,79 (1,57; 9,12)	0,03	11 (7; 24)	12 (19,7)	2 (5,9)	3,92 (0,82; 18,68)	0,087	-
Zapalenie nosogardzieli	37 (12,1)	9 (6,2)	2,08 (0,98; 4,43)	0,058	-	4 (6,6)	4 (11,8)	0,53 (0,12; 2,25)	0,387	-
Niestrawność	36 (11,8)	15 (10,3)	1,16 (0,61; 2,19)	0,657	-	6 (9,8)	2 (5,9)	1,75 (0,33; 9,17)	0,510	-
Ból stawów	35 (11,4)	19 (13,1)	0,86 (0,47; 1,56)	0,611	-	8 (13,1)	3 (8,8)	1,56 (0,39; 6,32)	0,533	-

Zdarzenie niepożądane, n (%)	NIR (n=306)	PL (n=145)	OR (95% CI)^	Wartość p^	NNT/NNH (95% CI)^	NIR (n=61)	PL (n=34)	OR (95% CI)^	Wartość p^	NNT/NNH (95% CI)^
	Populacja <70 roku życia					Populacja ≥70 roku życia				
Kołatanie serca	34 (11,1)	3 (2,1)	5,92 (1,79; 19,60)	0,004	12 (8; 25)	4 (6,6)	0	7,73 (0,25; 237,84)	0,242	-
Ból brzucha	31 (10,1)	14 (9,7)	1,06 (0,54; 2,05)	0,875	-	5 (8,2)	1 (2,9)	2,95 (0,33; 26,32)	0,333	-
Suchość w ustach	31 (10,1)	7 (4,8)	2,22 (0,95; 5,16)	0,064	-	3 (4,9)	0	5,96 (0,19; 189,45)	0,312	-
Zakażenie dróg moczowych	31 (10,1)	10 (6,9)	1,52 (0,73; 3,20)	0,267	-	7 (11,5)	1 (2,9)	4,28 (0,50; 36,35)	0,183	-
Zaburzenia smaku	30 (9,8)	7 (4,8)	2,14 (0,92; 5,00)	0,078	-	7 (11,5)	0	13,43 (0,46; 394,01)	0,132	-
Bóle mięśni	25 (8,2)	15 (10,3)	0,77 (0,39; 1,51)	0,449	-	5 (8,2)	3 (8,8)	0,92 (0,20; 4,12)	0,916	-
Wzdęcie brzucha	22 (7,2)	18 (12,4)	0,55 (0,28; 1,05)	0,072	-	6 (9,8)	4 (11,8)	0,82 (0,21; 3,13)	0,769	-
Łysienie	21 (6,9)	8 (5,5)	1,26 (0,55; 2,92)	0,587	-	7 (11,5)	4 (11,8)	0,97 (0,26; 3,59)	0,966	-
Zapalenie błony śluzowej	18 (5,9)	2 (1,4)	4,47 (1,02; 19,53)	0,047	23 (13; 252)	8 (13,1)	1 (2,9)	4,98 (0,60; 41,66)	0,138	-
Wodobrzusze	4 (1,3)	3 (2,1)	0,63 (0,14; 2,84)	0,545	-	0	5 (14,7)	0,06 (0,004; 0,79)	0,033	7 (4; 23)

*Zdarzenia niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania (ang. *AEs of special interest*, AESI); ^Obliczono na podstawie dostępnych danych

Spośród zdarzeń niepożądanych będących przedmiotem szczególnego zainteresowania (ang. *AEs of special interest*, AESI) częstość epizodów mielosupresji była wyższa w grupie niraparybu niż w grupie placebo; nie wykazano różnic w częstości wystepowania względem grup wiekowych <70 i ≥70 (75,5% i 78,7% dla niraparybu vs. 20,0% i 11,8% z placebo). W ramieniu niraparybu trombocytopenia występowała nieco częściej u pacjentów w wieku ≥70 lat (65,6%) niż w wieku <70 lat (60,5%), podczas gdy zdarzenia leukopenii (32,8% vs. 35,6%), zdarzenia neutropenii (24,6% vs. 31,4%) i zdarzenia zmęczenia (55,7% vs. 60,1%) były nieco rzadsze u pacjentów w wieku ≥ 70 lat w porównaniu z pacjentami w wieku <70 lat. Częstość występowania anemii była podobna u pacjentów w wieku ≥70 lat (49,2%) i <70 lat (50,3%).

Należy zaznaczyć, iż zarówno w ramieniu niraparybu, jak i placebo nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Ponadto należy mieć na uwadze, iż częstość zdarzeń niepożądanych w ramieniu z aktywnym leczeniem (niraparyb) w porównaniu z placebo zawsze będzie wyższa; wynika to z faktu, iż każdy lek wykazuje pewną częstość zdarzeń niepożądanych.

Wnioski: Częstość, nasilenie działań niepożądanych i zmniejszenie dawki w grupie niraparybu były podobne u pacjentów w wieku <70 i ≥70 lat. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 u pacjentów w wieku ≥70 lat były zdarzenia hematologiczne: epizod małopłytkowości (34,4%), anemia (13,1%) i neutropenia (16,4%). U pacjentów w wieku ≥70 lat otrzymujących niraparyb jako leczenie podtrzymujące w badaniu *NOVA* częstość występowania jakichkolwiek działań niepożądanych lub poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem były porównywalne z wynikami w młodszej populacji.

7.5.3. Ocena bezpieczeństwa niraparybu na podstawie subanalizy badania *NOVA*

Poniżej przedstawiono wyniki subanalizy badania *NOVA*, która została przeprowadzona w celu oceny wpływu pokarmu wysokotłuszczowego na farmakokinetykę (PK) pojedynczej dawki 300 mg niraparybu u pacjentów z rakiem jajnika, jajowodu lub rakiem otrzewnej (*Moore 2018* [62]).

Pacjenci otrzymywali pojedynczą dawkę 300 mg niraparybu po posiłku wysokotłuszczowym lub na czczo. Przez 7 dni oceniano parametry farmakokinetyczne, a następnie wszyscy pacjenci otrzymali drugą dawkę 300 mg niraparybu w przeciwnych warunkach, niż po otrzymaniu pierwszej dawki. Przez kolejne 7 dni ponownie oceniano parametry farmakokinetyczne. Po zakończeniu 14-dniowego okresu *cross-over*, pacjenci rozpoczęli stosowanie niraparybu w dawce 300 mg, raz na dobę (ang. *once daily dosing phase*).

Dane dotyczące bezpieczeństwa oceniano w dniach 1 i 8, gdy pacjenci otrzymali niraparyb (okres *cross-over*); po zakończeniu 14-dniowej subanalizy, dane dotyczące bezpieczeństwa oceniano raz na dobę u pacjentów, którzy otrzymywali niraparyb (ang. *once daily dosing phase*). Ocena bezpieczeństwa obejmowała zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE), zmiany parametrów laboratoryjnych, parametry życiowe, parametry elektrokardiogramu (EKG), badanie przedmiotowe i jednoczesne stosowanie innych leków.

Zdarzenia niepożądane zostały ocenione zgodnie z CTCAE i były monitorowane przez cały czas badania.

Ocena bezpieczeństwa obejmowała 17 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (ang. *safety population*). Charakterystykę badania, charakterystykę wyjściową pacjentów i punktów końcowych przdstawiono w Załączniku w Rozdziale 11.4.3.

W tabelach poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) zaraportowane podczas fazy *cross-over* (Tabela 41) i zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) w stopniu ciężkości ≥3 występujące u ≥10% pacjentów zaraportowane podczas fazy *once daily dosing* (Tabela 42).

Tabela 41. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) zaraportowane podczas fazy *cross-over (Moore 2018)*

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)	Populacja *safety* (n=17)
TEAE ogółem	20
TEAE we wszystkich stopniach ciężkości, n (%)	9 (52,9)
TEAE związane z leczeniem, n (%)	5 (29,4)
TEAE w stopniu ciężkości ≥3, n (%)	2 (11,8)
Ciężkie TEAE, n (%)	1 (5,9)
Związane z leczeniem ciężkie TEAE, n (%)	0
Zdarzenia niepożądane (AE) prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	1 (5,9)
TEAE prowadzące do zgonu, n (%)	0

Zaraportowano 20 zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE). Pięciu z 17 pacjentów (29,4%) doświadczyło co najmniej jedego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia, które uznano za związane z zastosowanym leczeniem. Dwóch z 17 pacjentów doświadczyło zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia w stopniu ciężkości ≥3, natomiast jeden pacjent doświadczył ciężkiego zdarzenia niepożądanego zaistniałego w trakcie leczenia (zakażenie dróg moczowych). Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w stopniu ciężkości ≥ 3 obejmowały niedokrwistość (uznane za związane z leczeniem i występujące u jednego pacjenta) i zakażenie dróg moczowych (występujące u jednego pacjenta).

Nie odnotowano związanych z leczeniem ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia ani zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do zgonu.

Tabela 42. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) w stopniu ciężkości ≥3 występujące u ≥10% pacjentów zaraportowane podczas fazy dawkowania niraparybu raz na dobę *(Moore 2018)*

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) w stopniu ciężkości ≥3	n (%)
Anemia	6 (40,0)
Trombocytopenia	4 (26,7)
Neutropenia	3 (20,0)
Zmęczenie	2 (13,3)

Podczas fazy dawkowania niraparybu raz na dobę profil zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) w stopniu ciężkości ≥3 był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w innych badaniach dla niraparybu i innych nhibitorów PARP. Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) w stopniu ciężkości ≥3 występujące u ≥10% pacjentów to:anemia [6 przypadków (40,0%)], trombocytopenia [4 przypadki (26,7%)], neutropenia [3 przypadki (20%)] i zmęczenie [2 przypadki (13,3%)].

Wyniki bezpieczeństwa tej subanalizy były zgodne z ogólnymi wynikami badania *NOVA* i ze znanym profilem bezpieczeństwa inhibitorów PARP. Nie zaobserwowano nowych danych nt. bezpieczeństwa.

7.5.4. Ocena wpływu niraparybu na repolaryzację serca

W poszerzonej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono badanie *Moore 2019* stanowiące subanalizę 3 populacji z badania *NOVA*, w którym oceniano wpływ niraparybu na repolaryzację serca u pacjentów z nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub rakiem otrzewnej.

Badanie *Moore 2019* [60] oceniało wpływ niraparybu na repolaryzację serca i korelację między zmianami w początkowym odstępie QT skorygowanym wzorem Fridericia (ΔQTcF) a stężeniem niraparybu w osoczu. Populację stanowili platynowrażliwi pacjenci z nawracającym, surowiczym rakiem jajnika, jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej z badania *NOVA* (podgrupa n=15), subanalizy badania *NOVA* oceniające wpływu pokarmu na farmakokinetykę niraparybu (n=17) i pacjenci z sunanalizy QTc (n=26), którzy przeszli intensywne monitorowanie elektrokardiograficzne (EKG), które obejmowało trzykrotne badanie EKG w dniu 1 w punkcie początkowym (ang. *predose*) oraz w 1, 1,5, 2, 3, 4, 6 i 8 godz. po podaniu leku równocześnie z dopasowanym czasowo pobraniem próbki krwi w celu ustalenia stężeń niraparybu w osoczu. Wszyscy pacjenci otrzymywali niraparyb w dawce 300 mg raz na dobę, aż do progresji choroby lub wystąpienia toksyczności.

We wszystkich trzech podgrupach kryterium wykluczenia stanowił wyjściowe wydłużenie odstępu QT> 470 ms lub jednoczesne przyjmowanie leków wydłużających odstęp QT.

Celem badania była ocena wpływu niraparybu na repolaryzację serca w następstwie podania pojedynczej dawki. Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia zmiana QTcF od wartości początkowej (ΔQTcF).

Zapisy EKG zebrano od łącznie 58 pacjentów: 15 pacjenów z głównego badania *NOVA* (10 leczonych niraparybem i 5 leczonych placebo), 26 pacjentów leczonych niraparybem - subanaliza QTc i 17 pacjentów leczonych niraparybem z subanalizy dotyczącej wpływu pokarmu na farmakokinetykę niraparybu (ang. *food effect*, FE). Charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono w Załączniku w Rozdziale 11.4.3.

W tabeli poniżej przedstawiono bezwzględną średnią QTcF i średnią ΔQTcF w kolejnych punktach czasowych po podaniu dawki niraparybu.

Tabela 43. Wartości wyjściowe QTcF, wartości QTcF w kolejnych punktach czasowych po podaniu dawki niraparybu, zmiana od wartości wyjściowej *(Moore 2019)*

Badanie główne *NOVA* i subanaliza QTc					
Punkt czasowy	**Parametry statystyczne**	**Wartość wyjściowa QTcF (ms)**	**Wartość QTcF po podaniu dawki (ms)**	**Zmiana od wartości wyjściowej (ΔQTcF)**	**Zmiana od wartości wyjściowej i placebo**
1h	**n**	36	36	36	36
	średnia (SD)	415,8 (16,72)	416,5 (14,91)	0,8 (9,23)	− 2,2 (9,23)
	95% CI	411,1; 420,5	412,3; 420,7	− 1,8; 3,3	− 4,8; 0,3
1,5h	**n**	35	35	35	35
	średnia (SD)	415,5 (16,88)	418,5 (16,72)	3,1 (8,67)	− 0,3 (8,67)
	95% CI	410,7; 420,3	413,8; 423,3	0,6; 5,5	− 2,8; 2,1
2h	**n**	36	36	36	36
	średnia (SD)	415,8 (16,72)	419,7 (17,15)	3,9 (6,97)	3,7 (6,97)
	95% CI	411,1; 420,5	414,9; 424,5	2,0; 5,9	1,7; 5,7
3h	**n**	36	36	36	36
	średnia (SD)	415,8 (16,72)	420,0 (15,42)	**4,3 (8,80)**	0,8 (8,80)
	95% CI	411,1; 420,5	415,7; 424,4	**1,8; 6,7**	− 1,6; 3,3
4h	**n**	36	36	36	36
	średnia (SD)	415,8 (16,72)	419,2 (14,67)	3,5 (10,63)	3,3 (10,63)
	95% CI	411,1; 420,5	415,1; 423,4	0,5; 6,5	0,3; 6,3
6h	**n**	36	36	36	36
	średnia (SD)	415,8 (16,72)	415,6 (12,92)	− 0,1 (10,95)	1,1 (10,95)
	95% CI	411,1; 420,5	412,0; 419,3	− 3,2; 2,9	− 2,0; 4,2
8h	**n**	36	36	36	36
	średnia (SD)	415,8 (16,72)	416,4 (13,56)	0,6 (10,73)	1,3 (10,73)
	95% CI	411,1; 420,5	412,6; 420,2	− 2,4; 3,7	− 1,7; 4,3

							Subanaliza FE
Punkt czasowy	**Parametry statystyczne**	**Wartość wyjściowa QTcF, (ms)**	**Wartość QTcF po podaniu dawki wraz z pokarmem, (ms)**	**Zmiana od wartości wyjściowej (ΔQTcF)**	**Wartość wyjściowa QTcF, (ms)**	**Wartość QTcF po podaniu dawki na czczo, (ms)**	**Zmiana od wartości wyjściowej (ΔQTcF)**
1h	**n**	15	15	15	16	16	16
	średnia (SD)	423,6 (21,36)	413,3 (16,10)	− 10,4 (13,76)	424,7 (18,55)	425,9 (17,39)	**1,2 (6,54)**
	95% CI	413,9; 433,4	405,9; 420,6	− 16,6; − 4,1	416,6; 432,9	418,3; 433,5	**− 1,7; 4,1**
1,5h	**n**	15	15	15	14	14	14
	średnia (SD)	423,6 (21,36)	412,3 (18,88)	− 11,4 (12,56)	423,5 (18,72)	424,1 (16,14)	0,5 (6,64)
	95% CI	413,9; 433,4	403,7; 420,9	− 17,1; − 5,6	414,7; 432,4	416,4; 431,7	− 2,6; 3,7
2h	**n**	15	15	15	16	16	16
	średnia (SD)	423,6 (21,36)	412,1 (18,48)	**− 11,5 (12,17)**	424,7 (18,55)	423,9 (19,07)	− 0,8 (6,17)
	95% CI	413,9; 433,4	403,7; 420,5	**− 17,1; − 6,0**	416,6; 432,9	415,5; 432,3	− 3,5; 1,9
3h	**n**	15	15	15	16	16	16
	średnia (SD)	423,6 (21,36)	415,2 (16,83)	− 8,4 (12,02)	424,7 (18,55)	422,3 (15,35)	− 2,4 (12,19)
	95% CI	413,9; 433,4	407,6; 422,9	− 13,9, − 2,9	416,6; 432,9	415,6; 429,1	− 7,7; 2,9
4h	**n**	15	15	15	16	16	16
	średnia (SD)	423,6 (21,36)	415,7 (19,92)	− 7,9 (16,43)	424,7 (18,55)	416,1 (17,70)	− 8,6 (12,72)
	95% CI	413,9; 433,4	406,7; 424,8	− 15,4; − 0,5	416,6; 432,9	408,3; 423,9	− 14,2; − 3,1
6h	**n**	15	15	15	16	16	16
	średnia (SD)	423,6 (21,36)	413,9 (20,18)	− 9,7 (18,78)	424,7 (18,55)	418,2 (15,33)	− 6,5 (12,69)
	95% CI	413,9; 433,4	404,8; 423,1	− 18,3; − 1,2	416,6; 432,9	411,5; 424,9	− 12,1, − 1,0
8h	**n**	15	15	15	16	16	16
	średnia (SD)	423,6 (21,36)	415,7 (19,89)	− 7,9 (18,78)	424,7 (18,55)	420,5 (14,84)	− 4,2 (11,78)
	95% CI	413,9; 433,4	406,7; 424,8	− 16,5; 0,6	416,6; 432,9	414,0; 427,0	− 9,4; 0,9

Nie stwierdzono istotnych różnic w średniej wartości ΔQTcF w dowolnym punkcie czasowym po podaniu jednorazowej dawki niraparybu. Największa wartość ΔQTcF wyniosła 4,3 ms po 3 godzinach od podania; wartość ta mieści się w górnej granicy 90% CI dla średniej wartości ΔQTcF po 3 godzinach od jednorazowego podania niraparybu wynoszącej 6,7 ms. W subanalizie FE, wśród pacjentów otrzymujących niraparyb na czczo, odnotowano zarówno dodatnie, jak również ujemne wartości ΔQTcF. Największa wartość ΔQTcF wynosiła 1,2 ms, po 1 h po podaniu jednorazowej dawki nirabarybu; wartość ta mieści się w górnej granicy 90% CI dla średniej wartości ΔQTcF po 1 godzinie od jednorazowego podania niraparybu wynoszącej 4,1 ms. Pacjenci, którym podano dawkę leku wraz z pokarmem wykazywali zmniejszenie ΔQTcF; najniższa wartość ΔQTcF wyniosła -11,5 ms po 2 godzinach od podania. Uznaje się, iż dany lek pozostaje bez wpływu na wydłużenie odcinka QTc, gdy największy wzrost ΔQTcF wynosi <10 ms. W powyższej analizie odnotowano najwyższą wartość ΔQTcF na poziomie 4,3 ms, natomiast górna granica 90% CI dla tego pomiaru wyniosła 6,7 ms. Powyższe dane wskazują na brak klinicznie istotnego działania niraparybu na repolaryzację serca mierzoną przez wydłużenie odcinka QTcF.

7.5.5. Ocena bezpieczeństwa niraparybu – wpływu dawki na częstość zdarzeń niepożądanych

W badaniu *NOVA* odsetek pacjentów, u których zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) spowodowały zmniejszenie dawki wyniósł 68,9%, a odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu TEAE wyniósł 14,7%, w tym 3,3% z powodu małopłytkowości. Przeprowadzono retrospektywną analizę na podstawie badania *NOVA* w celu zidentyfikowania parametrów klinicznych, które predysponują do zmniejszenia dawki (*Berek 2018* [64]).
Wszystkie analizy przeprowadzono na populacji bezpieczeństwa (ang. *safety population*), obejmującą wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Pacjentów analizowano zgodnie z zastosowanym leczeniem (ang. *per protocol*). Profil zdarzeń niepożądanych był zależny od zastosowanej dawki.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) w zależności od dawki.

Tabela 44. TEAE raportowane u ≥ 10% pacjentów w całej populacji niraparybu w zależności od dawki *(Berek 2018)*

TEAE, n (%)	NIR		
	300 mg (N=367)	200 mg (N=254)	100 mg (N=128)
Nudności	249 (67,8)	68 (26,8)	25 (19,5)
Trombocytopenia	220 (59,9)	90 (35,4)	16 (12,5)
Anemia	144 (39,2)	107 (42,1)	30 (23,4)
Zmęczenie	125 (34,1)	66 (26,0)	18 (14,1)
Zaparcia	109 (29,7)	33 (13,0)	26 (20,3)
Neutropenia	94 (25,6)	51 (20,1)	15 (11,7)
Wymioty	94 (25,6)	37 (14,6)	16 (12,5)
Zmniejszenie apetytu	70 (19,1)	22 (8,7)	13 (10,2)
Ból głowy	70 (19,1)	27 (10,6)	7 (5,5)
Bezsenność	71 (19,3)	21 (8,3)	3 (2,3)
Ból brzucha	40 (10,9)	33 (13,0)	19 (14,8)

TEAE, n (%)	NIR		
	300 mg (N=367)	200 mg (N=254)	100 mg (N=128)
Nadciśnienie	47 (12,8)	23 (9,1)	12 (9,4)
Astenia	43 (11,7)	24 (9,4)	14 (10,9)
Biegunka	44 (12,0)	22 (8,7)	15 (11,7)
Duszność	42 (11,4)	30 (11,8)	5 (3,9)
Zawroty głowy	35 (9,5)	19 (7,5)	11 (8,6)
Kaszel	25 (6,8)	20 (7,9)	14 (10,9)
Ból pleców	21 (5,7)	18 (7,1)	13 (10,2)
Niestrawność	26 (7,1)	17 (6,7)	6 (4,7)
Ból stawów	21 (5,7)	16 (6,3)	9 (7,0)
Zapalenie nosogardzieli	19 (5,2)	17 (6,7)	8 (6,3)
Kołatanie serca	27 (7,4)	11 (4,3)	3 (2,3)
Zapalenie dróg moczowych	18 (4,9)	17 (6,7)	5 (3,9)
Zaburzenia smaku	29 (7,9)	6 (2,4)	2 (1,6)

Z wyjątkiem trombocytopenii i anemii, częstość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia była największa wśród pacjentów, u których zastosowano dawkę 300 mg i malała wraz z dawką.

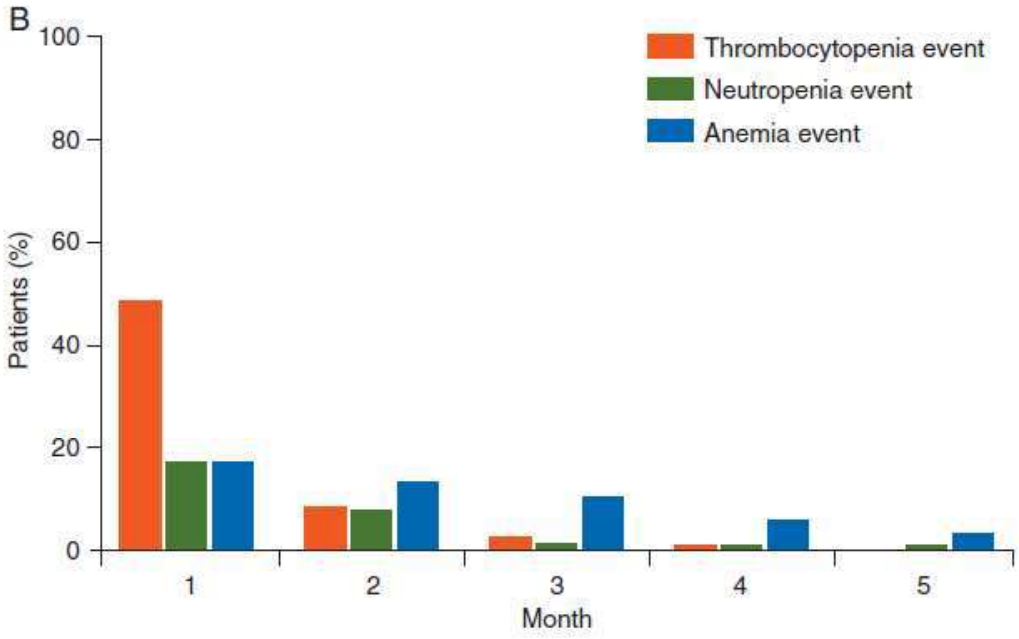
Także częstość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w stopniu ≥3 była najwyższa wsród pacjentów stosujących dawkę 300 mg i niższa przy 200 i 100 mg. Częstość występowania niedokrwistości (ogólnie i w stopniu ≥3) była podobna przy dawkach 300 mg i 200 mg i niższa przy 100 mg.

Tabela 45. TEAE w stopniu ≥3 zgłaszane u ≥5% pacjentów, w zależności od dawki (*Berek 2018)*

TEAE, n (%)	NIR		
	300 mg (N=367)	200 mg (N=254)	100 mg (N=128)
Trombocytopenia	122 (33,2)	15 (5,9)	3 (2,3)
Anemia	56 (15,3)	41 (16,1)	8 (6,3)
Neutropenia	66 (18,0)	21 (8,3)	3 (2,3)
Nadciśnienie	17 (4,6)	12 (4,7)	3 (2,3)
Zmęczenie	19 (5,2)	3 (1,2)	0

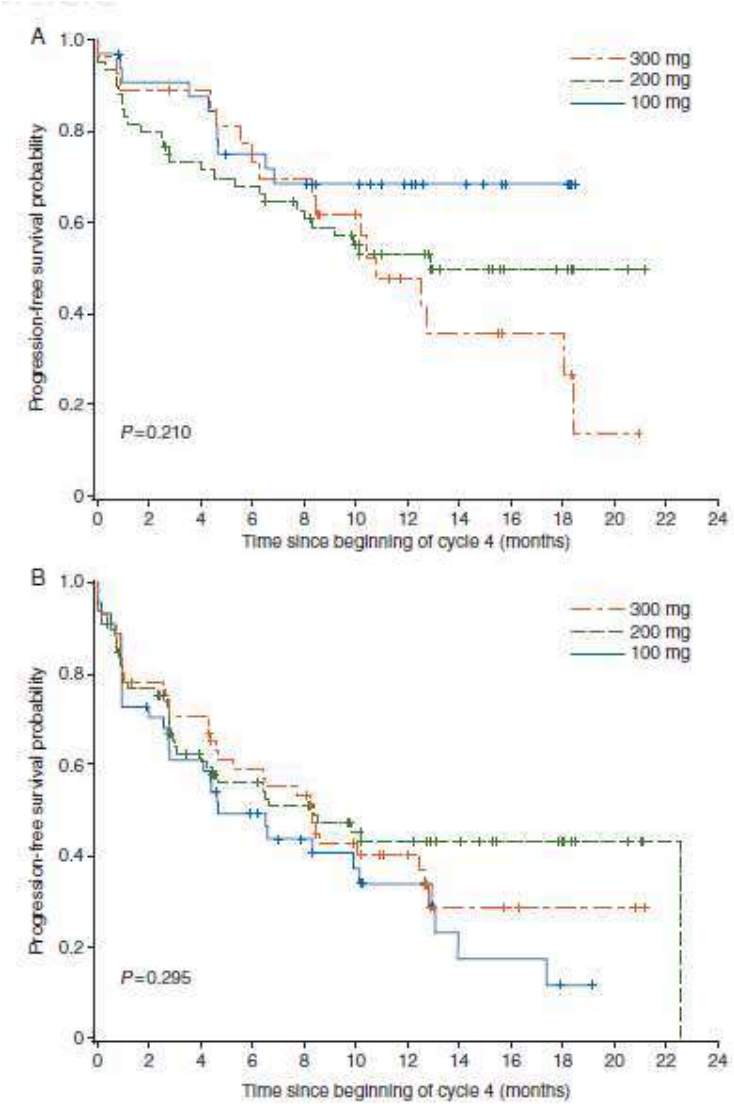
W badaniu *NOVA* zmniejszenie/pominięcie dawki było wymagane protokołem leczenia po wystąpieniu konkretnych zdarzeń niepożądanych. W ciągu pierwszych 3 miesięcy podawania niraparybu w dawce początkowej 300 mg wystąpiły zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w stopniu ≥3: trombocytopenia (u 33% pacjentów), niedokrwistość (u 13% pacjentów) i neutropenia (u 18% pacjentów), które skutkowały zmniejszeniem podawanej dawki. Częstość występowania powyższych zdarzeń stopnia ≥3 spadła do 0,7% w przypadku małopłytkowości i 1,6% w przypadku neutropenii po 3 miesiącu, gdy tylko 27,6% pacjentów nadal otrzymywało dawkę 300 mg. Niedokrwistość pozostała na poziomie 15%. Częstość występowania małopłytkowości dowolnego stopnia po 3 miesiącu wyniosła 1% .

Wykres 7. Hematologiczne TEAE (wszystkie stopnie) zaraportowane w ciągu 1-5 miesięcy podawania niraparybu (*Berek 2018*)



Większość pacjentów na koniec 3 miesiąca leczenia miała indywidualnie dostosowany poziom dawki. Spośród 163 pacjentów leczonych niraparybem w 12. miesiącu tylko 37 (23%) nadal otrzymywało dawke 300 mg. Po modyfikacji dawki najczęściej stosowano dawkę 200 mg. Od 4 miesiaca większość pacjentów otrzymywała już stałą dawkę niraparybu. Nie wykazano różnic w PFS (ang. *progression free survival*), wśród pacjentów otrzymujących stale wyjściową dawkę 300 mg a pacjentami, u których z powodu wystapienia zdarzeń niepożądanych została zmniejszona dawka.

Wykres 8. Szacowane prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji w zależności od dawki dla pacjentów: (A) *gBRCAmut* i (B) *non-gBRCAmut* (*Berek 2018*)



W kontekście występowania zdarzeń niepożądanych warto zauważyć, że wśród pacjentów otrzymujących dawkę 300 mg po 3. miesiącu leczenia, znacząco zmniejszył się odsetek występowania zdarzeń niepożądanych, w tym także trombocytopenii.

Tabela 46. Hematologiczne TEAE stopnia 3 i 4 zgłaszane podczas lub po 4. miesiącu według dawki stosowanej na początku 4. miesiąca (*Berek 2018)*

TEAE, n (%)	NIR, dawka stosowana na początku 4. miesiąca leczenia		
	300 mg (N=82)	200 mg (N=138)	100 mg (N=77)
Trombocytopenia	1 (1,2)	3 (2,2)	3 (3,9)
Anemia	19 (23,2)	25 (18,1)	6 (7.8)
Neutropenia	4 (4,9)	4 (2,9)	0

Wstępna ocena potencjalnych predyktorów małopłytkowości wskazała wyjściową liczbę płytek krwi i wyjściową masę ciała jako czynniki ryzyka występowania małopłytkowości stopnia ≥3.

Tabela 47. Wyjściowe liczba płytek krwi i zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia: trombocytopenia w ciągu 30 dni po podaniu pierwszej dawki niraparybu (*Berek 2018*)

Grupa	Liczba pacjentów	Wyjściowa liczba płytek krwi	Trombocytopenia (%)	
			w dowolnym stopniu	w stopniu ≥3
1	93	≥273	37,6	20,4
2	93	<273, ≥215	51,6	31,2
3	91	<215, ≥180	56,0	25,3
4	90	<180	71,1	42,2

Niższa wyjściowa liczba płytek krwi (<180 000/ml) była związana ze zwiększoną częstością wystąpienia małopłytkowości, zarówno w dowolnym stopniu (71,1%), jak również w stopniu ≥3 (42,2%) w porównaniu z pacjentami z wyższą początkową liczbą płytek krwi.

Podczas gdy TEAE dowolnego stopnia występowały u pacjentów niezależnie od masy ciała, TEAE w stopniu ≥3, ciężkie TEAE i TEAE prowadzące do modyfikacji dawki, przerwania leczenia lub całkowitego zaprzestania leczenia występowały częściej w grupie pacjentów o masie ciała <58 kg niż >77 kg.

Tabela 48. TEAE raportowane w ciągu 30 dni od pierwszej dawki niraparybu w zależności od masy ciała *(Berek 2018)*

TEAE, n (%)	Waga < 58 kg (N=87)	Waga ≥ 58 i <77 kg (N=184)	Waga ≥ 77 kg (N=94)
TEAE ogólnie	87 (100,0)	184 (97,8)	90 (95,7)
TEAE w stopniu ciężkości ≥3	51 (58,6)	81 (44,0)	34 (36,2)
Ciężkie TEAE	23 (26,4)	23 (12,5)	1 (1,1)
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki	44 (50,6)	83 (45,1)	31 (33,0)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	49 (56,3)	83 (45,1)	32 (34,0)
TEAE prowadzące do całkowitego zaprzestania leczenia	9 (10,3)	7 (3,8)	1 (1,1)

U około 51% pacjentów z masą ciała <58 kg wystąpiły TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki w porównaniu z 33% pacjentów o wadze 77 kg. TEAE prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 56,3% pacjentów o masie ciała <58 i 34% pacjentów o masie ciała ≥77 kg, natomiast TEAE prowadzące do całkowitego zaprzestania leczenia wystąpiły u 10% pacjentów z masą ciała <58 kg, w porównaniu do 1% pacjentów o masie ciała ≥77 kg. TEAE

w stopniu ciężkości ≥3 wystąpiły u 58,6% pacjentów z masą ciała <58kg, w porównaniu do 36,2% pacjentów z masą ciała ≥77kg. Natomiast ciężkie TEAE wystąpiły u 26,4% pacjentów z masą ciała <58kg, a tylko u 1,1% pacjentów z masą ciała ≥77kg.

Tabela 49. TEAE dowolnego stopnia, zaraportowane w ciągu pierwszych 30 dni leczenia niraparybem, występujące u ≥5% pacjentów (*Berek 2018)*

TEAE, n (%)	Waga <58 kg (N=87)	Waga ≥ 58 i <77 kg (N=184)	Waga ≥77 kg (N=94)
Trombocytopenia	62 (71,3)	100 (54,3)	34 (36,2)
Neutropenia	30 (34,5)	42 (22,8)	10 (10,6)
Anemia	27 (31,0)	40 (21,7)	12 (12,8)
Nudności	51 (58,6)	121 (65,8)	57 (60,6)
Wymioty	16 (18,4)	36 (19,6)	19 (20,2)
Biegunka	5 (5,7)	18 (9,8)	15 (16,0)
Zmęczenie	25 (28,7)	51 (27,7)	19 (20,2)
Astenia	16 (18,4)	14 (7,6)	5 (5,3)
Bezsenność	23 (26,4)	27 (14,7)	13 (13,8)
Niepokój	6 (6,9)	7 (3,8)	1 (1,1)
Ból głowy	16 (18,4)	30 (16,3)	10 (10,6)
Obniżony poziom białych krwinek	10 (11,5)	4 (2,2)	5 (5,3)
Wybroczyny	10 (11,5)	5 (2,7)	0
Nadciśnienie	4 (4,6)	19 (10,3)	15 (16,0)

Do zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (*ang. treatment emergent adverse events*, TEAE), które zostały zaraportowane w ciągu pierwszych 30 dni leczenia nirabarybem, wystąpiły u ≥5% pacjentów i wśród których wystąpiły największe różnice w odsetkach pomiędzy grupami <58kg vs ≥77kg należała trombocytopenia, która wystąpiła u 71,3% pacjentów z masą ciała <58kg i 36,2% pacjentów z masą ciała ≥77kg. Inne hematologiczne TEAE, jak neutropenia, anemia, obniżony poziom białych krwinek, także wykazywały różnice w odsetkach, które wyniosły 35,5% vs 10,6% dla neutropenii, 31,0% vs 12,8% dla anemii, 11,5% vs 5,3% dla obniżenia poziomu białych krwinek. Z wyjątkiem biegunki, astenii i bezsenności, pozostałe zdarzenia niepożądane nie wykazywały tak znaczących różnic w odsetkach pomiędzy grupami <58kg vs ≥77kg. Warto zaznaczyć, iż powyższe zdarzenia raportowano w ciągu pierwszych 30 dni leczenia niraparybem, gdy pacjenci otrzymywali wyjściową dawkę 300 mg, co wskazuje na zależność zdarzeń niepożądanych z zastosowaną dawką.

Wnioski: w związku ze zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia 80% pacjentów otzrymujących niraparyb doświadczyło przerwania leczenia, a 73% pacjentów redukcji dawki. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym zaistniałym w trakcie leczenia wymagającym zmniejszenia dawki była małopłytkowość. Po modyfikacji dawki najczęściej stosowano dawkę 200 mg. **Wykazano, że modyfikacja dawki niraparybu wpływa na zmniejszenie częstości zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia, pozostając bez wpływu na skuteczność.** Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) nie wykazała różnic pomiędzy pacjentami, u których dawka została zmniejszona do 200 lub 100 mg i którzy pozostali przy

początkowej dawce 300 mg. Eksploracyjna analiza wielu zmiennych wskazała masę ciała i wyjściową liczbę płytek krwi jako predyktory trombocytopenii stopnia ciężkości ≥3. Pacjenci o masie ciała <77 kg lub z wyjściową liczbą płytek krwi <150 000/ml mieli wyższe wskaźniki małopłytkowości ≥3. stopnia i częściej wymagali modyfikacji dawki. Przedstawiona analiza sugeruje, że pacjenci z wyjściową masą ciała <77 kg lub wyjściową liczbą płytek krwi <150 000/ml mogą rozpoczynać leczenie od dawki 200 mg/dzień. Powyższa modyfikacja zapewnia zindywidualizowaną dawkę dla pacjenta, ograniczając częstość zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia bez obniżenia skuteczności leczenia. **Podsumowując, zastosowana redukcja dawki (NIR 200 mg) nie wpływa na skuteczność leczenia, natomiast zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych.**

8. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [2].

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- **Brak badań *head-to-head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Zejula® z wybranym komparatorem (olaparyb)** w populacji dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej; z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* (dziedziczną i/lub somatyczną); po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie leczenia opartym na związkach platyny. A co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego w celu oceny efektów leczenia niraparybu w porównaniu z interwencją alternatywną (olaprybem);
- **Autorzy raportu, do analizy głównej efektywności klinicznej nie włączyli publikacji dostępnych jedynie, jako doniesienia konferencyjne** (postery, abstrakty, plakaty itp.), jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych;
- **W badaniu *STUDY 19* populacja pacjentek z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* jest szersza niż w badaniu *NOVA* ponieważ obejmuje zarówno pacjentki z mutacją germinalną/dziedziczną, jak i somatyczną *BRCA1* i/lub *BRCA2*.** Jednakże autorzy niniejszego raportu zidentyfikowali w przypadku analizy punktu końcowego: przeżycie bez progresji choroby, w badaniu po stronie ocenianej interwencji, również dane dla szerszej populacji (*gBRCAmut+sBRCAmut*). W badaniu *STUDY 19* zidentyfikowano ponadto ocenę punktu końcowego przeżycie bez progresji choroby wyłącznie dla populacji *gBRCAmut*;
- **Odmienny sposób oceny punktu końcowego PFS w badaniach włączonych do porównania pośredniego.** W badaniu *NOVA* ocena progresji była przeprowadzana z większą częstością w porównaniu do badania *STUDY 19*. W badaniu *NOVA* zmiany chorobowe oceniano w badaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, przeprowadzanym co 8 tygodni podczas 14 cykli, a następnie co 12 tygodni do momentu wystąpienia progresji choroby. Natomiast w badaniu *STUDY 19* zmiany chorobowe oceniano w badaniu TK, przeprowadzanym co 12 tygodni do 60 tygodnia a następnie co 24 tygodnie do momentu wystąpienia progresji choroby. Ponadto w badaniu *STUDY 19* w analizie pierwszorzędowej oceny progresji choroby dokonywał badacz, co może mieć potencjalny wpływ na heterogeniczność uzyskanych wyników. Natomiast w badaniu *NOVA* ocenę progresji choroby dokonywał Niezależny Komitet Oceniający (*Independent Review Committee*), co wpływa na spójność i homogenność wyników;
- W badaniu *NOVA* pacjentki zakwalifikowane do badania przydzielono do jednej z dwóch kohort na podstawie wyniku testu mutacji zarodkowej *BRCA*: grupa z mutacją germinalną *BRCA* oraz grupa bez

mutacji germinalnej *BRCA*. Natomiast w badaniu *STUDY 19* pacjenci nie byli stratyfikowani ze względu na status mutacji *BRCA* w momencie randomizacji. W badaniu *STUDY 19* do podgrupy pacjentek z mutacją w genach *BRCA* (subpopulacja *BRCAmut*) włączano chore, u których stwierdzono obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej, germinalnej lub somatycznej mutacji w genach *BRCA*. Z powyższego wynika retrospektywny charakter analizy wyników w subpopulacji pacjentek wg statusu genów *BRCA*;

- **Analiza przeżycia w badaniu *NOVA* została przeprowadzona z użyciem danych niedojrzałych.** Poziom dojrzałości danych wynosił 75%. **W związku z tym, powyższym wnioskowanie powinno zostać potwierdzone po osiągnięciu dojrzałości danych**. W dokumencie EMA wskazano, iż pacjenci nadal będą obserwowani pod kątem oceny przeżycia całkowitego (OS), a zaktualizowane informacje zostaną przedstawione w końcowym raporcie CSR (*Clinical Study Report*);
- W badaniu *NOVA* uwzględnionym po stronie ocenianej interwencji ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji ogółem (brak danych dla populacji pacjentek z *gBRCAmut*). W związku z powyższym w przypadku badania *STUDY 19* do analizy włączono dane z zakresu bezpieczeństwa odnoszące się do ogólnej populacji pacjentek. A zatem porównanie pośrednie z zakresu bezpieczeństwa zostało przeprowadzone w populacji ogółem;
- W przypadku niektórych danych dotyczących oceny jakości życia oraz oceny objawów choroby (wg FOSI oraz EQ-5D-5L) korzystano z danych dostępnych stronie rejestru *ClinicalTrials.gov.*

9. DYSKUSJA

9.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Na etapie projektowania strategii dla ocenianej interwencji (NIR) nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację potencjalnie istotnych badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego Zejula® nie zastosowano również ograniczenia, co do jednostki chorobowej.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (*www.clinicaltrials.gov*, *www.clinicaltrialsregister.eu).*

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim lub polskim (a w uzasadnionych przypadkach także w innych). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W związku ze zidentyfikowaniem i uwzględnieniem w niniejszej analizie po stronie ocenianej interwencji klinicznego randomizowanego badania klinicznego (*NOVA*), dla którego publikacje pochodzą z lat 2016-2020 odnoszenie się do wyników opracowań wtórnych pochodzących sprzed roku 2017 jest bezzasadne. Zatem w toku wyszukiwania publikacji wtórnych w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) uwzględniono rezultaty najbardziej aktualnych analiz (tj. od 2017 r.) w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO.

Dla określonego przedziału czasowego odnaleziono 15 przeglądów systematycznych (dla przedziału czasowego 2017-2019) spełniających kryteria PICO przynajmniej w zakresie populacji docelowej/ocenianej opcji terapeutycznej oraz formalne wymogi stawiane przeglądom systematycznym: *Kerliu 2020, Haddad 2020, Gu 2020, Kerliu 2020, Cook 2019, Jiang 2019, Yi 2019, Chen 2018, Liu 2018, Mittica 2018, Stropoli 2018, Taylor 2018, Walsh 2018, Heo 2018, Sisay 2017* i *Zhou 2017.*

Adekwatnym komparatorem dla produktu leczniczego Zejula® (substancja czynna: niraparyb) jest:

- **monoterapia podtrzymująca olaparybem w postaci kapsułek** (produkt leczniczy Lynparza®) dla podgrupy chorych z mutacją genów *BRCA1/2*;
- **postępowanie polegające na obserwacji pacjentek**, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i/lub podawaniu placebo dla podgrupy chorych bez stwierdzonej mutacji genów *BRCA1/2*.

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące efekty leczenia produktem leczniczym Zejula® z postępowaniem polegającym na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i podawaniu placebo – badanie *NOVA*

(Mirza 2016, Oza 2018, Matulonis 2019, Del Campo 2019, Fabbro 2019[5]). Populację badania stanowiły dorosłe pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, zarówno z mutacją w genach *BRCA*, jak i bez mutacji w genach *BRCA*, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny.

Zatem zidentyfikowane badanie spełnia predefiniowane kryteria włączenia do analizy w przypadku podgrupy chorych bez stwierdzonej mutacji genów *BRCA1/2*.

Nie zidentyfikowano prób klinicznych, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną niraparybu z olaparybem we wnioskowanej populacji pacjentów z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* (dziedziczną i/lub somatyczną).

Przeprowadzono zatem dodatkową strategię wyszukiwania doniesień naukowych dla interwencji alternatywnej (olaparyb) w celu identyfikacji prób klinicznych, umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej niraparyb vs olaparyb, przez wspólną grupę referencyjną (PL). Strategia wyszukiwania dla komparatora zawężona została do jednostki chorobowej.

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne analizujące efektywność kliniczną olaparybu z placebo w analizowanej populacji pacjentów, tj. badanie *STUDY 19* (*Ledermann 2012, Ledermann 2014, Ledermann 2016a, Ledermann 2016b, Friedlander 2018*).

Analiza efektywności klinicznej niraparybu przeprowadzona została w oparciu o:

- **porównanie bezpośrednie z postępowaniem polegającym na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i podawaniu placebo w przypadku podgrupy chorych bez stwierdzonej mutacji genów *BRCA1/2* (badanie *NOVA*);**
- **porównanie pośrednie z olaparybem przez wspólną grupę referencyjną (PL) w przypadku podgrupy chorych z mutacją genów *BRCA1/2* (badanie *NOVA* dla niraparybu oraz *STUDY 19* dla olaparybu).**

Dodatkowo analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa ocenianej interwencji poszerzono o dane z zakresu punktów końcowych nieujętych w ramach porównania pośredniego, które pochodzą z badania włączonego do analizy głównej niniejszego przeglądu po stronie niraparybu, tj. *NOVA* (niraparyb vs placebo). Zestawienie uwzględnionych punktów końcowych niesie za sobą dodatkowe informacje na temat skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania niraparybu.

W ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy zidentyfikowano 1 badanie oceniające efektywność praktyczną stosowania niraparybu w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej: badanie *Gallagher 2019*.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Zejula®. Obejmowała ona również wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania NIR na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC.

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa zaprezentowano także wyniki badania *QUADRA* (*Moore 2019*), badania *Fabbro 2019* (retrospektywna analiza do badania *NOVA* w subpopulacji pacjentów z podziałem

[5] Korzystano również z dostępnego *online* protokołu badania jako materiału dodatkowego do badania *NOVA* [19], raportu EMA [21] oraz materiałów konferencyjnych: *Matulonis 2017* [23], *Juden 2019* [24, 25], *Mirza 2019* [27]).

wiekowym wynoszącym <70 lub ≥70 lat), badanie *Moore 2018* (subanaliza badania *NOVA*), badanie *Moore 2019* (subanaliza badania *NOVA*), *Berek 2018* (subanaliza badania *NOVA*).

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, oprócz badań obserwacyjnych ujęto także zidentyfikowane możliwe działania/zdarzenia niepożądane na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), a następnie na przeszukaniu źródeł z tego zakresu, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa zaprezentowano także wyniki badania *QUADRA* (*Moore 2019*), badania *Fabbro 2019* (retrospektywna analiza do badania *NOVA* w subpopulacji pacjentów z podziałem wiekowym wynoszącym <70 lub ≥ 70 lat), badanie *Moore 2018* (subanaliza badania *NOVA*), badanie *Moore 2019* (subanaliza badania *NOVA*), *Berek 2018* (subanaliza badania *NOVA*).

9.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3, 4] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [2].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy rozpatrzyć potencjalne interwencje opcjonalne, zwłaszcza te finansowane ze środków publicznych w Polsce. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [2].

Oceniana interwencja Zejula® (niraparyb) jest lekiem przeciwnowotworowym stosowanym u dorosłych kobiet z rodzajem zaawansowanego raka jajnika określanym jako „niskozróżnicowany surowiczy rak jajnika", w tym raka jajowodu lub raka otrzewnej. **Lek stosuje się w monoterapii „podtrzymującej" u pacjentek z chorobą nawrotową (w przypadku nawrotu nowotworu po wcześniejszym leczeniu). Lek podaje się po terapii z wykorzystaniem leków na bazie platyny, kiedy rozmiar guza ulega zmniejszeniu lub guz całkowicie znika.**

Wskazanie rejestracyjne dla ocenianej wg ChPL [1] obejmuje leczenie dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź na chemioterapię pochodnymi platyny.

Na podstawie przeglądu polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, dokumentów rejestracyjnych, udostępnionych przez urzędy rejestracji leków [EMA, FDA] i zagranicznych agencji HTA oraz przeglądu technologii refundowanych w Polsce ze środków publicznych wynika, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną praktyką kliniczną w leczeniu podtrzymującym analizowanej populacji chorych jest:

- **Olaparyb (kapsułki)** – w przypadku pacjentek ze stwierdzoną mutacją w genach *BRCA1/2*;
- **Obserwacja** (strategia *„watch and wait"*, *„routine surveillance"*), czyli postępowanie polegające na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i/lub podawaniu placebo – pozostała grupa chorych, tj. pacjentki bez stwierdzonej mutacji w genach *BRCA1/2*.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [6].

9.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, u których uzyskano obiektywną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie leczenia.

Populacja docelowa we wniosku o refundację produktu leczniczego Zejula® jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym oraz proponowanym Programem Lekowym *„Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”* [15].

W badaniu *NOVA* pacjentki zakwalifikowane do badania przydzielono do jednej z dwóch kohort na podstawie wyniku testu mutacji zarodkowej *BRCA*. W obrębie każdej kohorty pacjentki losowo przydzielono do grupy leczonej niraparybem lub otrzymującej placebo w stosunku 2:1. Pacjentki włączano do grupy g*BRCAmut* na podstawie analizy w zakresie mutacji dziedzicznej w genie *BRCA* w próbkach krwi pobranych przed randomizacją.

Natomiast w badaniu włączonym po stronie komparatora (*STUDY 19*) Obecność mutacji w genach *BRCA* nie stanowiła co prawda kryterium włączenia do analizowanego badania, niemniej jednak w przypadku chorych, które wyraziły świadomą zgodę na badanie mutacji, ocenę stanu *BRCA* przeprowadzono po włączeniu do badania, z próbek pobranych przed randomizacją (wyjściowo informacja dostępna dla 37% uczestniczek badania; finalnie – dla 96% chorych poddanych randomizacji). Z powyższego faktu wynika retrospektywny charakter analizy wyników w subpopulacji z mutacją w genach *BRCA*.

Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu leczniczego Zejula® w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Pacjentkom w grupie ocenianej interwencji (NIR) rozpoczynano doustne leczenie niraparybem w kapsułkach, od dawki 300 mg (3 kapsułki x 100 mg). Zatem sposób dawkowania produktu leczniczego objętego analizą był zbieżny z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla Zejula®. W analizowanym badaniu leczenie podtrzymujące kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby, istotnej toksyczności, zgonu, utraty z okresu *follow-up*, co również zbieżne z zaleceniami dotyczącymi dawkowania niraparybu zawartymi w ChPL dla produktu leczniczego Zejula®.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistemu związkowi pomiędzy badanym postępowaniem, a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Ginekologicznej (PTGO 2017[6]) oraz *Society of Gynecologic Oncology* (SGO) z 2014 i 2017 roku[7], a także najnowsze wytyczne FDA z 2018 r.[8]

W omawianym badaniu oceniano punkty końcowe o krytycznym znaczeniu zarówno dla oceny skuteczności jak i o bezpośrednim znaczeniu dla chorych z nowotworem - przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (PFS), ze względu na mniejszą podatność na wpływ późniejszych decyzji terapeutycznych, podejmowanych po progresji - w porównaniu z przeżywalnością całkowitą (OS).

Ponadto, biorąc pod uwagę analizowany problem decyzyjny należy podkreślić, iż dla chorych stanowiących populację docelową istotne jest, aby zdarzenia niepożądane proponowanej terapii nie pogarszały jakości życia pacjentek, nie oczekuje się natomiast dodatkowej poprawy jakości życia na etapie leczenia podtrzymującego. Biorąc pod uwagę powyższe w analizie uwzględniono również wyniki dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem, ocenianej bezpośrednio przez pacjentki.

Podsumowując powyższe, należy stwierdzić, iż zastosowany w badaniu schemat leczenia (dawkowanie, moment rozpoczęcia terapii), czas trwania terapii, liczebność badanych populacji oraz wybór ocenianych efektów zdrowotnych pozwalają uznać, że uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej.

9.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT), opublikowane dowody naukowe włączone do analizy głównej, tj. *NOVA* dla ramienia niraparybu oraz *STUDY 19* dla ramienia olaprybu, zakwalifikowano jako badania o podtypie IIA, co oznacza, iż stanowiły one poprawnie zaprojektowane próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Jakość badań klinicznych z randomizacją zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez *Cochrane Collaboration*. Ryzyko błędu systematycznego wszystkich badań włączonych do przeglądu, zarówno dla porównania NIR vs PL jak i dla komparatora (OLP vs PL) oceniono jako niskie (są to próby kliniczne o wysokiej wiarygodności). Wszystkie oceniane eksperymenty to badania randomizowane (pełny opis sposobu losowego przydziału pacjentów do grup zamieszczono w dostępnych publikacjach), typu *double-blind* (zarówno pacjenci jak i badacze nie mieli wiedzy o tym, która interwencja jest podawana).

Podsumowując, potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, wprowadzenia zaślepienia czy prezentacji wyników uznano za niskie dla wszystkich ocenianych badań, co świadczy o wysokiej jakości niniejszych prób klinicznych.

Analiza heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego wskazuje na istnienie niewielkich heterogeniczności pomiędzy badaniem dla ramienia NIR oraz między próbą kliniczną dla OLP. **Różnice te nie wpływają zdaniem autorów niniejszej analizy na możliwość przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności klinicznej dla porównania niraparybu z olaparybem stosowane w monoterapii podtrzymującej we wnioskowanej populacji pacjentek.**

[6] Basta A, et al., Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika. Curr Gynecol Oncol 2017, 15 (1):5-23.
[7] Herzog TJ, et al., Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white paper. Gynecol Oncol. 2014 Jan;132(1):8-17; Herzog TJ, et al., FDA ovarian cancer clinical trial endpoints workshop: A Society of Gynecologic Oncology White Paper. Gynecol Oncol. 2017;147(1):3-10.
[8] FDA, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf

9.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądami

Wnioski z omówionych w Rozdziale 2 przeglądów są zgodne z wynikami cząstkowymi uzyskanymi w ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej na potrzeby niniejszego opracowania.

10. WNIOSKI

10.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Adekwatnym komparatorem dla produktu leczniczego Zejula® (niraparyb) w warunkach polskich jest:

- **monoterapia podtrzymująca olaparybem w postaci kapsułek** (produkt leczniczy Lynparza®) dla podgrupy chorych z mutacją genów *BRCA1/2*;
- **postępowanie polegające na obserwacji pacjentek**, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i/lub podawaniu placebo dla podgrupy chorych bez stwierdzonej mutacji genów *BRCA1/2*.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie typu RCT, spełniające kryteria włączenia do analizy – *NOVA*.

Populację badania stanowiły dorosłe pacjentki z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (zarówno z mutacją w genach *BRCA*, jak i bez mutacji w genach *BRCA)*, po co najmniej dwóch uprzednich liniach leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny, z obiektywną odpowiedzią na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1) po ostatnim schemacie chemioterapii.

Zatem zidentyfikowane badanie spełnia predefiniowane kryteria włączenia do analizy w przypadku podgrupy chorych bez stwierdzonej mutacji genów *BRCA1/2*.

Pod względem metodologicznym badanie *NOVA* reprezentuje **najwyższy poziom dowodów naukowych** w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją - podtyp IIA wg wytycznych HTA). Badanie zaprojektowano w metodyce umożliwiającej wykazanie przewagi niraparybu nad interwencją kontrolną (placebo) – hipoteza *superiority*, a **uzyskane wyniki stanowiły podstawę dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Zejula® na terytorium Unii Europejskiej.**

Ze względu na fakt, iż w przypadku podgrupy chorych z mutacją genów *BRCA1/2* nie zidentyfikowano prób klinicznych, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną niraparybu z olaparybem przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną (PL). Dane z zakresu oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa zaczerpnięto z 2 prób klinicznych: *NOVA* (dla niraparybu) oraz *STUDY 19* (dla olaparybu).

Analiza efektywności klinicznej niraparybu przeprowadzona została zatem w oparciu o:

- **porównanie bezpośrednie z postępowaniem polegającym na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i/lub podawaniu placebo w przypadku podgrupy chorych bez stwierdzonej mutacji genów *BRCA1/2* (badanie *NOVA*);**
- **porównanie pośrednie z olaparybem przez wspólną grupę referencyjną (PL) w przypadku podgrupy chorych z mutacją genów *BRCA1/2* (badanie *NOVA* dla niraparybu oraz *STUDY 19* dla olaparybu).**

Analiza efektywności klinicznej: <u>porównanie bezpośrednie</u> (niraparyb vs placebo) dla podgrupy chorych bez stwierdzonej mutacji genów *BRCA1/2*

Analizę efektywności klinicznej niraparybu w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu i otrzewnej bez stwierdzonej mutacji w genach *BRCA1/2* przeprowadzono w oparciu o porównanie bezpośrednie interwencji ocenianej (niraparyb) z postępowaniem polegającym na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i podawaniu placebo na podstawie badania *NOVA* (obecnie na tym etapie leczenia ta grupa pacjentek nie ma dostępu do żadnej opcji terapeutycznej).

<u>Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)</u>

Analiza statystyczna przeprowadzona przez autorów badania w populacji pacjentek bez mutacji germinalnej w genie *BRCA (non-gBRCAmut*, *HRDneg*, *BRCAwt)* **wykazała znamienną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu** z powodu raka jajnika w grupie pacjentek leczonych niraparybem, co przełożyło się na wydłużenie mediany czasu do progresji.

- **<u>Populacja *non-gBRCAmut*</u>:** mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wśród pacjentów stosujących NIR była **ponad 2-krotnie dłuższa niż mediana u pacjentów stosujących PL - wydłużenie mediany czasu do progresji o 5,4 miesiąca**. Zastosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z grupy *non-gBRCAmut* pozwoliło na **istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika w porównaniu z grupą leczoną placebo o 55%**; HR=0,45 (95% CI: 0,34; 0,92).
- **<u>Populacja pacjentek *BRCAwt*</u>:** Zastosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym w grupie pacjentek z *BRCAwt* pozwoliło na **istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika w porównaniu z placebo o 62%;** HR=0,38 (95% CI: 0,23; 0,63). **Mediana czasu do progresji wydłużyła się o 5,6 miesiąca.**
- **<u>Populacja pacjentek *HRDneg*</u>:** mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła odpowiednio 6,9 miesięcy w grupie chorych stosujących niraparyb oraz 3,8 miesięcy w grupie chorych przyjmujących placebo (**wydłużenie mediany czasu do progresji o 3,1 miesiąca**). Zastosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z grupy *HRDneg* pozwoliło na **istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika w porównaniu z placebo o 42%;** HR=0,58 (95% CI: 0,36; 0,92).

Z uwagi na negatywny wpływ chemioterapii na jakość życia pacjentek istotnym, oczekiwanym efektem leczenia podtrzymującego jest wydłużenie czasu do kolejnych terapii. Zastosowanie niraparybu wśród pacjentek z *non-gBRCAmut* w leczeniu podtrzymującym pozwala na:

- **<u>istotne odsunięcie w czasie pierwszej kolejnej terapii (TFST);</u>**
- **<u>istotnie wydłuża medianę czasu bez konieczności wdrożenia chemioterapii (CFI).</u>**

Czas do pierwszej kolejnej terapii oraz okres bez chemioterapii odzwierciedla okres, w którym pacjentki przyjmujące niraparyb odnotowują korzyść kliniczną w postaci poprawy lub braku pogorszenia jakości życia oraz unikają toksycznego wpływu chemioterapii. **Wdrożenie leczenia podtrzymującego niraparybem powoduje zatem wydłużenie czasu do podjęcia kolejnej chemioterapii, a tym samym pozwala dłużej utrzymać pacjentki w lepszej kondycji / lepszej jakości życia** (wydłuża czas, w którym pacjentki nie odnotowują pogorszenia jakości życia).

<u>Czas bez konieczności wdrożenia chemioterapii (CFI)</u>

Mediana czasu bez konieczności wdrożenia chemioterapii w grupie pacjentek *non-gBRCAmut* leczonych niraparybem wynosiła 12,7 miesięcy, natomiast w grupie pacjentek otrzymujących placebo wynosiła

8,6 miesięcy **(odroczenia terapii przeciwnowotworowej o przeciętnie 4,1 miesiąca)**. Wartość HR wynosiła 0,50 (95% CI: 0,37; 0,67), co oznacza, że leczenie niraparybem pozwoliło na **istotne zmniejszenie konieczności wprowadzenia kolejnej (linii) chemioterapii o 50% w porównaniu z placebo**.

Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST)

Mediana TFST wyniosła 11,8 miesięcy w grupie niraparybu oraz 7,2 miesięcy w grupie pacjentek otrzymujących placebo **(możliwość odroczenia pierwszej kolejnej terapii o przeciętnie 4,6 miesiąca).** Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z *non-gBRCAmut* niraparybu pozwoliło na **istotną statystycznie redukcję ryzyka konieczności podjęcia pierwszej kolejnej linii terapii raka jajnika w porównaniu z placebo o 45%** [HR=0,55 (95% CI: 0,41; 0,72)].

Redukcja ryzyka progresji lub zgonu

Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z grupy *non-gBRCAmut* niraparybu w porównaniu z grupą placebo pozwoliło na **istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu z powodu raka jajnika nawet po pierwszej kolejnej terapii, co świadczy o długoterminowym działaniu leku.** HR wyniósł 0,69 (95% CI: 0,49; 0,96). Nie odnotowano wystąpienia zgonu podczas stosowania niraparybu. Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z *non-gBRCAmut* niraparybu zamiast placebo pozwoliło **na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu z powodu raka jajnika po pierwszej kolejnej terapii o 31%.**

Całkowite przeżycie (OS)

W badaniu *NOVA* w populacji *non-gBRCAmut* **w momencie odcięcia danych *cut-off* dla analizy pierwszorzędowego punktu końcowego PFS, dane dla OS były niedojrzałe**, a zatem poniższe wnioskowanie powinno zostać zweryfikowane po osiągnięciu dojrzałości danych. Analiza przeżycia całkowitego nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie redukcji ryzyka zgonu (**mediana OS nie została osiągnięta**). Wartość HR wynosiła 0,74 (95% CI: 0,45; 1,20).

Efekty zdrowotne zorientowane na pacjenta

Pacjentki otrzymujące niraparyb jako leczenie podtrzymujące nie uzyskały pogorszenia jakości życia, pomimo iż nieodzownym elementem terapii onkologicznych jest zwykle ich negatywny wpływ na jakość życia pacjentów. Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej na podstawie kwestionariuszy FOSI oraz EQ-5D-5L wskazują, że pacjentki w grupie leczonej niraparybem nie zgłaszały istotnych różnic pod względem parametrów oceny jakości życia w porównaniu z pacjentkami z grupy otrzymującej placebo. Brak wpływu leczenia niraparybem na pogorszenie jakości życia można uznać za korzyść, szczególnie biorąc pod uwagę perspektywę pacjentek otrzymującą aktywne leczenie przeciwnowotworowe względem braku aktywnego leczenia w grupie placebo.

Ocena bezpieczeństwa

- Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla porównania niraparyb vs placebo w populacji *non-gBRCAmut* wykazała, iż **pacjentki stosujące niraparyb istotnie statystycznie rzadziej przerywały leczenie ogółem oraz z powodu progresji choroby w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo**.
- Wyniki dla populacji *non-gBRCAmut* zostały zaczerpnięte z publikacji *Matulonis 2019* [26]. **Analiza statystyczna dla populacji *non-gBRCAmut* wykazała, iż stosowanie niraparybu w porównaniu z placebo wiąże się z istotnie większą szansą wystąpienia zmęczenia, nudności oraz nadciśnienia ≥2 stopnia nasilenia.** W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych ≥2 stopnia

nasilenia[9] odnotowanych dla populacji *non-gBRCAmut* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania.

- W ogólnej populacji pacjentek istotnie częściej w grupie chorych leczonych niraparybem rejestrowano przerwanie leczenia z powodu AEs, TEAEs ogółem, TEAEs związane z leczeniem, TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE, związane z leczeniem TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE, ciężkie TEAEs ogółem, ciężkie TEAEs związane z leczeniem, TEAE prowadzące do czasowego zaprzestania leczenia, TEAE prowadzące do redukcji dawki, TEAE prowadzące do przerwania leczenia oraz TEAE prowadzące do zgonu oraz poszczególne zdarzenia niepożądane takie jak: nudności, anemia, trombocytopenia, zmęczenie, zaparcia, wymioty, ból głowy, zmniejszenie apetytu, bezsenność, zmniejszenie liczby płytek krwi, duszność, nadciśnienie tętnicze, neutropenię, zawroty głowy, astenię, kaszel, zmniejszenie liczby neutrofili, kołatanie serca oraz zaburzenia smaku.

- **Podczas leczenia niraparybem nie odnotowano wystąpienia żadnego przypadku zgonu.**

Należy podkreślić, iż częstość występowania anemii, neutropenii, trombocytopenii, nudności oraz wymiotów była najwyższa w pierwszym miesiącu trwania badania *NOVA*. Autorzy badania *NOVA* wykazali, że toksyczność hematologiczna (anemia, trombocytopenia oraz neutropenia ogółem oraz ≥3 stopnia nasilenia) nie posiada istotnego negatywnego wpływu na jakość życia pacjentek z *non-gBRCAmut*, uwzględniając skalę FOSI, EQ-5D-5L oraz EQ-VAS. Zastosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z *non-gBRCAmut* pozwoliło ponadto **na wydłużenie okresu bez objawów choroby i toksyczności leczenia (TWiST) o 1,34 lat w porównaniu z placebo**. Pacjentki otrzymujące niraparyb w ramach badania *NOVA* spędziły więcej czasu w stanie bez objawów choroby oraz toksyczności leczenia w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi placebo (**odpowiednio 2,46 lat vs 1,12 lat**).

Analiza efektywności klinicznej: <u>porównanie bezpośrednie</u> (niraparyb vs placebo) dla podgrupy chorych ze stwierdzoną mutacją genów *BRCA1/2*

Analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa ocenianej interwencji poszerzono o dane z zakresu punktów końcowych nieujętych w ramach porównania pośredniego, które pochodzą z badania włączonego do analizy głównej niniejszego przeglądu po stronie niraparybu, tj. *NOVA* (niraparyb vs placebo). Analizę skuteczności klinicznej dotyczącej porównania NIR vs PL przeprowadzono w populacji pacjentek *gBRCAmut* (jeśli było to możliwe w populacji *gBRCAmut + sBRCAmut*), pominięto natomiast wyniki dotyczące populacji ogólnej przedstawione powyżej.

<u>**Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)**</u>

Główny parametr oceny skuteczności w odniesieniu do PFS zdefiniowano prospektywnie na podstawie niezależnej, scentralizowanej oceny metodą ślepej próby. Analiza statystyczna wykazała znamienną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika w podgrupie pacjentek z *gBRCAmut + sBRCAmut* oraz *gBRCAmut* leczonych niraparybem, co przełożyło się na wydłużenie mediany czasu do progresji:

- <u>**Populacja pacjentek z *gBRCAmut:***</u> mediana **PFS wśród pacjentów stosujących NIR była prawie 4-krotnie dłuższa niż mediana PFS u pacjentów stosujących PL (odpowiednio 21,0 mies. vs 5,5 mies., różnica mediany PFS o 15,5 miesiąca).** Zastosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z *gBRCAmut* w porównaniu z placebo pozwoliło na **istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika o 73%**; HR=0,27 (95% CI: 0,17; 0,41);

[9] Zaparć, bólu głowy, wymioty, bólu brzucha, zakażenia dróg moczowych, niestrawności, bólu pleców, duszności, zmniejszenia apetytu, biegunki, bólu stawów, bezsenności, zapalenia nosogardzieli, wzdęcia, zawrotów głowy, kaszlu, bólu mięśni, kołatania serca.

- **Populacja pacjentek z *gBRCAmut + sBRCAmut*:** zastosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym pozwoliło na **istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika w porównaniu z placebo o 74%**; HR=0,26 (95% CI: 0,18; 0,39), (**mediana PFS 20,9 mies. vs 5,7 mies., różnica mediany PFS o 15,2 miesiąca).**

Wdrożenie chemioterapii w przypadku nawrotu choroby wpływa negatywnie na jakość życia pacjentek [36]. Nadrzędną wartością jest zatem możliwość wydłużenia czasu do kolejnych terapii poprzez zastosowanie leczenia podtrzymującego. **Analiza wyników badania *NOVA* wykazała, iż stosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym wśród pacjentek z grupy *gBRCAmut* pozwala na:**

- **istotne odsunięcie w czasie pierwszej kolejnej terapii (TFST),**
- **istotnie wydłuża medianę czasu bez konieczności wdrożenia chemioterapii (CFI).**

Terapia podtrzymująca niraparybem powoduje istotne odsunięcie w czasie konieczności podjęcia kolejnej chemioterapii, dając pajentkom możliwość utrzymania lepszej jakości życia w dłuższym okresie czasu. **Wydłużenie TFST oraz CFI stanowi zatem istotną korzyść z perspektywy pacjenta.**

Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST)

Mediana TFST wyniosła 21,0 miesięcy w grupie niraparybu oraz 8,4 miesięcy w grupie pacjentek otrzymujących placebo **(możliwość odroczenia pierwszej kolejnej terapii o 12,6 miesiąca).** Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z grupy *gBRCAmut* niraparybu pozwoliło na **istotną statystycznie redukcję ryzyka konieczności podjęcia pierwszej kolejnej linii terapii raka jajnika w porównaniu z grupą placebo o 69%** [HR=0,31 (95% CI: 0,21; 0,48)].

Czas bez konieczności wdrożenia chemioterapii (CFI)

Mediana czasu bez konieczności wdrożenia chemioterapii w grupie pacjentek *gBRCAmut* leczonych niraparybem wynosiła 22,8 miesięcy, a w grupie pacjentek otrzymujących placebo wynosiła 9,4 miesięcy **(odroczenia terapii przeciwnowotworowej o 13,4 miesiąca).** Wartość HR wynosiła 0,26 (95% CI: 0,17; 0,41). **Leczenie niraparybem pozwoliło na istotne zmniejszenie konieczności wprowadzenia kolejnej (linii) chemioterapii o 74% w porównaniu z placebo.**

Redukcja ryzyka progresji lub zgonu

Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z grupy *gBRCAmut* niraparybu w porównaniu z grupą placebo pozwoliło na **istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu z powodu raka jajnika po pierwszej kolejnej terapii.** HR wyniósł 0,48 (95% CI: 0,28; 0,82). Nie odnotowano wystąpienia zgonu podczas stosowania niraparybu. **Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z grupy *gBRCAmut* niraparybu w porównaniu z grupą placebo pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu z powodu raka jajnika po pierwszej kolejnej terapii o 52%.**

Całkowite przeżycie (OS)

W badaniu *NOVA* w populacji *gBRCAmut* **w momencie odcięcia danych *cut-off* dla analizy pierwszorzędowego punktu końcowego PFS, dane dla OS były jeszcze niedojrzałe.** W związku z tym, poniższe wnioskowanie powinno zostać zweryfikowane po osiągnięciu dojrzałości danych. Analiza przeżycia całkowitego nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie redukcji ryzyka zgonu (mediana OS nie została osiągnięta). Wartość HR wynosiła 0,91 (95% CI: 0,36; 2,28).

Efekty zdrowotne zorientowane na pacjenta

Zastosowana terapia podtrzymująca niraparybem u pacjentek z grupy *gBRCAmut* nie wpłynęła na pogorszenie ich jakości życia, pomimo że wpływ na jakość życia stanowi zwykle nieodzowny element terapii onkologicznej. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentkami leczonymi niraparybem, a chorymi otrzymującymi placebo w zakresie wszystkich parametrów zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (FOSI,
EQ-5D-5L). Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała istotnego wpływu zastosowanego leczenia na jakość życia. Zważywszy, że w badaniu *NOVA* porównywano aktywne leczenie przeciwnowotworowe (niraparyb) z obserwacją (placebo), to brak wpływu leczenia niraparybem na pogorszenie jakości życia można uznać za korzyść szczególnie biorąc pod uwagę perspektywę pacjentek.

Ocena bezpieczeństwa

- Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa dla porównania niraparyb vs placebo w populacji *gBRCAmut* wykazała, iż **pacjentki stosujące niraparyb istotnie statystycznie rzadziej przerywały leczenie ogółem oraz z powodu progresji choroby w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo**.
- Na podstawie wyników przedstawionych w publikacji *Matulonis 2019* [26] przeprowadzono analizę statystyczną dla populacji *gBRCAmut*, która wykazała, iż stosowanie niraparybu w porównaniu z placebo wiąże się z istotnie większą szansą wystąpienia zmęczenia, nudności, nadciśnienia oraz zaparć ≥2 stopnia nasilenia. W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń niepożądanych ≥2 stopnia nasilenia[10] odnotowanych w populacji pacjentów z *gBRCAmut* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania.
- **Podczas leczenia niraparybem nie odnotowano wystąpienia żadnego przypadku zgonu.**

Należy podkreślić, iż częstość występowania anemii, neutropenii, trombocytopenii, nudności oraz wymiotów była najwyższa w pierwszym miesiącu trwania badania *NOVA*. Autorzy badania *NOVA* wykazali, że **toksyczność hematologiczna (anemia, trombocytopenia oraz neutropenia ogółem oraz ≥3 stopnia nasilenia) nie posiada istotnego negatywnego wpływu na jakość życia pacjentek z *non-gBRCAmut*, uwzględniając skalę FOSI, EQ-5D-5L oraz EQ-VAS.** Zastosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z *gBRCAmut* wpływa na **wydłużenie czasu bez objawów choroby i toksyczności leczenia (TWiST) o prawie 3 lata w porównaniu z placebo**. Pacjentki otrzymujące niraparyb w ramach badania *NOVA* spędziły więcej czasu w stanie bez objawów choroby oraz toksyczności leczenia w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi placebo (**odpowiednio 3,83 lat vs 0,88 lat**).

Analiza efektywności klinicznej: porównanie pośrednie dla podgrupy chorych ze stwierdzoną mutacją genów *BRCA1/2*

Porównanie pośrednie NIR vs OLP we wnioskowanej populacji pacjentek z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2* oparto o wyniki pochodzące z prób klinicznych *NOVA* (niraparyb; podgrupa z *BRCAmut*) oraz *STUDY 19* (olaparyb; podgrupa z *BRCAmut*).

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie następujących, klinicznie istotnych punktów końcowych oceniających skuteczność kliniczną NIR oraz OLP, do których należą:

- przeżycie bez progresji choroby (PFS);

[10] Bólu głowy, wymioty, bólu brzucha, zakażenia dróg moczowych, niestrawności, bólu pleców, duszności, zmniejszenia apetytu, biegunki, bólu stawów, bezsenności, zapalenia nosogardzieli, wzdęcia, zawrotów głowy, kaszlu, bólu mięśni, kołatania serca.

- całkowite przeżycie (OS)
- czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST).

Analiza punktu końcowego PFS została przeprowadzona w kilku wariantach:

- populacja *gBRCAmut+sBRCAmut* z badania *NOVA* vs populacja *BRCAmut* z badania *STUDY 19*;
- populacja *gBRCAmut* z badania *NOVA* vs populacja *gBRCAmut* z badania *STUDY 19*;
- populacja *gBRCAmut* z badania *NOVA* vs populacja *BRCAmut* z badania *STUDY 19*.

Porównanie pośrednie NIR vs OLP **wykazało brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie wszystkich analizowanych punktów punktów końcowych:**

- **czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) w każdej z analizowanych populacji,**
- **przeżycie całkowite (OS);**
- **czas do pierwszej terapii (TFST).**

W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa porównanie pośrednie zostało przeprowadzone dla kluczowych punktów końcowych pozwalających wnioskować o bezpieczeństwie porównywanych interwencji:

- przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby);
- zdarzenia niepożądane ogółem, AEs związane z leczeniem, ciężkie AEs ogółem;
- poszczególne zdarzenia niepożądane w 1-4 stopniu nasilenia oraz ≥3 stopnia nasilenia.

Analiza pośrednia dla efektów zdrowotnych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa, przeprowadzona na potrzeby porównania pośredniego NIR vs OLP, **wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie analizowanych punktów końcowych, za wyjątkiem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.** W przypadku tego punktu końcowego przeprowadzona analiza wykazała znamienną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi grupami, na korzyść interwencji alternatywnej.

Mając na uwadze istotę oceny bezpieczeństwa zastosowanego leczenia, najwyższą wagę mają parametry kluczowe z punktu widzenia zarówno pacjenta jak i obiektywnej analizy tolerancji leczenia, czyli znamiennym jest zatem brak różnic w zakresie częstości wystąpienia takich efektów jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- przerwanie leczenia z powodu AEs,
- przerwania leczenia z powodu progresji choroby,
- przerwania leczenia ogółem.

10.2. Wnioski z analizy efektywności praktycznej

W ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy zidentyfikowano 1 badanie oceniające efektywność praktyczną stosowania niraparybu w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym niskozróżnicowanym (ang. *high grade*) surowiczym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej: badanie *Gallagher 2019*.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w badaniu klinicznym była niższa wśród pacjentów rozpoczynających leczenie niraparybem w dawce 200 mg/dzień w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w porównaniu do pacjentów rozpoczynających leczenie niraparybem w dawce 300 mg/dzień w badaniu *NOVA*.

10.3. Wnioski z poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa

Poszerzona ocena bezpieczeństwa dla niraparybu potwierdziła znany profil bezpieczeństwa, analogiczny z całą grupą inhibitorów PARP, z możliwymi do przewidzenia zdarzeniami niepożądanymi, którym można zapobiegać poprzez modyfikację dawki lub leczenie wspomagające.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Zgodnie z informacjami zawartymi w **Charakterystyce Produktu Leczniczego** stosowanie produktu leczniczego Zejula® w monoterapii wiązało się z:

- bardzo częstym lub częstym występowaniem zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz zaburzeń krwi i układu chłonnego;
- **zdarzenia te miały zasadniczo niewielkie nasilenie, a ich charakter był przemijający.**
- **można im było przeciwdziałać poprzez zastosowanie przerwy w terapii lub zmniejszenie dawki.**

FDA, EMA, URPLWMiPB i WHO-UMC

- W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono dokument, w którym uwzględniono wnioski z raportu PSUR za okres od 25-03-2018 do 25-09-2018. Komitet PRAC stwierdził, że „*gorączka neutropeniczna*" należy dodać w ChPL jako nowe działanie niepożądane leku występujące z częstotliwością „niezbyt często".
- Na stronie FDA nie zidentyfikowano alertów bezpieczeństwa (tj. brak nowych informacji dotyczących działań niepożądanych) dotyczących monoterapii podtrzymującej produktem leczniczym Zejula® stosowanym w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem.
- Na stronie URPLWMiPB oraz WHO-UMC nie znaleziono żadnych informacji dotyczących produktu leczniczego Zejula®.

Badania kliniczne niespełniające kryteriów PICOS włączenia do przeglądu systematycznego

- **Subanaliza danych z kluczowego badania *NOVA* wykazała, że modyfikacja dawki znacznie zmniejsza częstość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia.**
- Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia były zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, zaparcia) oraz zdarzenia o charakterze hematologicznym (niedokrwistość, trombocytopenia).
- Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*) prowadziły często do przerwania podawania leku, zmniejszenia dawki i przerwania leczenia.
- **Analiza przeżycia wolnego od progresji choroby nie wykazała różnic pomiędzy pacjentami, u których dawka została zmniejszona do 200 lub 100 mg i którzy pozostali przy początkowej dawce 300 mg. Modyfikacja ta zapewnia zindywidualizowaną dawkę dla pacjenta, ograniczając częstość zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia bez wpływu na skuteczności leczenia.** Przedstawione wnioskowanie pochodzi z retrospektywnej analizy do badania *NOVA – Berek 2018*.
- Częstość, nasilenie zdarzeń niepożądanych i zmniejszenie dawki w grupie niraparybu były podobne u pacjentów w wieku <70 i ≥ 70 lat. **Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Wykazano także, iż niraparyb pozostał bez wpływu na wydłużenie odcinka QT.**

Istotne jest, że w przygotowanym przez *NICE* dokumencie eksperci kliniczni oraz pacjenci podkreślają, iż niraparyb jest wyjątkowo dobrze tolerowany oraz cechuje się krótkotrwałymi, poddającymi się kontroli i leczeniu (ang. *manageable*) zdarzeniami niepożądanymi. Większość hematologicznych zdarzeń niepożądanych zostało zidentyfikowanych na podstawie rutynowych badań krwi, natomiast pacjenci nie byli ich świadomi.

Zastosowanie niraparybu wykazało dobrą długoterminową tolerancję niezależnie od statusu *BRCA*. Po pierwszych 3 miesiącach terapii hematologiczne TEAEs, żołądkowo-jelitowe TEAEs, zmęczenie i bezsenność obserwowano rzadko. Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że monoterapia podtrzymująca preparatem leczniczym Zejula® we wnioskowanym wskazaniu jest terapią bezpieczną oraz dobrze tolerowaną.

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazie *PubMed* (badania pierwotne i wtórne) - niraparyb

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search niraparib	186
2.	Search "niraparib" [Supplementary Concept]	63
3.	Search MK-4827	188
4.	Search MK4827	187
5.	Search MK 4827	188
6.	Search niraparib hydrochloride	186
7.	Search "2-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-2H-indazole-7-carboxamide"	1
8.	Search “2 [4 (3 piperidinyl) phenyl] 2h indazole 7 carboxamide”	0
9.	Search zejula	187
10.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	**190**

Data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2020 r.

Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* (badania pierwotne i wtórne) - niraparyb

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(niraparib):ti,ab,kw	107
2.	(MK-4827):ti,ab,kw	6
3.	(MK4827):ti,ab,kw	1
4.	(“MK 4827”):ti,ab,kw	6
5.	(“niraparib hydrochloride”):ti,ab,kw	0
6.	("2-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-2H-indazole-7-carboxamide"):ti,ab,kw	0
7.	(“2 (4 (3 piperidinyl) phenyl) 2h indazole 7 carboxamide”):ti,ab,kw	0
8.	(zejula):ti,ab,kw	12
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	**107**

Data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2020 r.

Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase* przez *Ovid* (badania pierwotne i wtórne) – niraparyb

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	niraparib.mp.	963
#2	exp niraparib/	931
#3	mk-4827.mp.	217
#4	mk4827.mp.	30
#5	mk 4827.mp.	217
#6	niraparib hydrochloride.mp.	1
#7	"2-(4-(piperidin-3-yl)phenyl)-2h-indazole-7 carboxamide".mp.	2
#8	"2 [4 (3 piperidinyl) phenyl] 2h indazole 7 carboxamide".mp.	0
#9	zejula.mp.	48
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	**1 044**

Data ostatniego wyszukiwania: 23.03.2020 r.

Tabela 53. Strategia wyszukiwania w bazach badań w toku: *www.clinicaltrials.gov* oraz *www.clinicaltrialsregister.eu* - niraparib

Lp.	Hasła kwerendy		Liczba wyników
1.	zejula OR niraparib	clinicaltrials.gov	87
2.	zejula OR niraparib	clinicaltrialregister.eu	19

Data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2020 r.

11.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla komparatora

Tabela 54. Strategia wyszukiwania w bazie *PubMed* (badania pierwotne i wtórne) - olaparyb

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Search "olaparib" [Supplementary Concept]	677
2.	Search olaparib	1 289
3.	Search AZD2281	1301
4.	Search AZD-2281	1293
5.	Search AZD221	1289
6.	Search KU-0059436	9
7.	Search KU0059436	2
8.	Search Lynparza	1 290
9.	Search “azd 2281”	18

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
10.	Search “ku 59436”	2
11.	Search ku59436	0
12.	Search “ku-005943”	0
13.	Search (cyclopropylcarbonyl) 4 (2 fluoro 5 ((4 oxo 3, 4 dihydrophthalazin 1 yl) methyl) benzoyl) piperazine	0
14.	Search 4 (3 (4 cyclopropanecarbonylpiperazine 1 carbonyl) 4 fluorobenzyl) 2h phthalazin 1 one	1
15.	Search 4 ((3 ((4 (cyclopropylcarbonyl) 1 piperazinyl) carbonyl) 4 fluorophenyl) methyl) 1 (2h) phthalazinone	1
16.	Search 4 ((3 ((4 (cyclopropylcarbonyl) piperazin 1 yl) carbonyl) 4 fluorophenyl) methyl) phthalazin 1 (2h) one	1
17.	**#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16**	**1 307**
18.	Search "Ovarian Neoplasms"[Mesh]	82 750
19.	Search Ovarian Neoplasm OR Ovary Neoplasms OR Ovary Neoplasm OR Ovarian Cancers OR Cancer of Ovary or ovarian cancer	126 135
20.	Search "Carcinoma, Ovarian Epithelial"[Mesh]	3 928
21.	Search ((Carcinomas, Ovarian Epithelial) OR (Epithelial Carcinoma, Ovarian) OR (Epithelial Carcinomas, Ovarian) OR (Ovarian Epithelial Carcinomas) OR (Epithelial Ovarian Cancer) OR (Cancer, Ovarian Epithelial) OR (Cancers, Ovarian Epithelial) OR (Ovarian Epithelial Cancers) OR (Ovarian Epithelial Carcinoma) OR (Epithelial Ovarian Carcinomas) OR (Ovarian Carcinoma, Epithelial) OR (Ovarian Carcinomas, Epithelial)))	18 711
22.	Search "Fallopian Tube Neoplasms"[Mesh]	2 857
23.	Search ((Fallopian Tube Neoplasm) OR (Neoplasms, Fallopian Tube) OR (Fallopian Tube Cancer) OR (Cancer, Fallopian Tube) OR (Cancers, Fallopian Tube) OR (Fallopian Tube Cancers) OR (Cancer of the Fallopian Tube)))	4 595
24.	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	**127 973**
25.	#17 AND #24	**512**

Data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2020 r.

Tabela 55. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* (badania pierwotne i wtórne) - olaparib

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(olaparib):ti,ab,kw	401
2.	(AZD2281):ti,ab,kw	61
3.	(AZD-2281):ti,ab,kw	5
4.	(AZD221):ti,ab,kw	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
5.	(KU-0059436):ti,ab,kw	16
6.	(KU0059436):ti,ab,kw	1
7.	(Lynparza):ti,ab,kw	44
8.	(“azd 2281”):ti,ab,kw	3
9.	(“ku 59436”):ti,ab,kw	0
10.	(“ku 005943”):ti,ab,kw	0
11.	(ku59436):ti,ab,kw	0
12.	(“(cyclopropylcarbonyl) 4 (2 fluoro 5 ((4 oxo 3, 4 dihydrophthalazin 1 yl) methyl) benzoyl) piperazine”):ti,ab,kw	0
13.	(“4 (3 (4 cyclopropanecarbonylpiperazine 1 carbonyl) 4 fluorobenzyl) 2h phthalazin 1 one”):ti,ab,kw	0
14.	(“4 ((3 ((4 (cyclopropylcarbonyl) 1 piperazinyl) carbonyl) 4 fluorophenyl) methyl) 1 (2h) phthalazinone”):ti,ab,kw	0
15.	(“ 4 ((3 ((4 (cyclopropylcarbonyl) piperazin 1 yl) carbonyl) 4 fluorophenyl) methyl) phthalazin 1 (2h) one”):ti,ab,kw	0
16.	**#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16**	404
17.	(“Ovarian Neoplasm” OR “Ovary Neoplasms” OR “Ovary Neoplasm” OR “Ovarian Cancers” OR “Cancer of Ovary” OR “ovarian cancer”):ti,ab,kw	5 382
18.	(“Carcinoma, Ovarian Epithelial” OR “Carcinomas, Ovarian Epithelial” OR “Epithelial Carcinoma, Ovarian” OR “Epithelial Carcinomas, Ovarian” OR “Ovarian Epithelial Carcinomas” OR “Epithelial Ovarian Cancer” OR “Cancer, Ovarian Epithelial” OR “Cancers, Ovarian Epithelial” OR “Ovarian Epithelial Cancers” OR “Ovarian Epithelial Carcinoma” OR “Epithelial Ovarian Carcinomas” OR “Ovarian Carcinoma, Epithelial” OR “Ovarian Carcinomas, Epithelial”):ti,ab,kw	1 329
19.	(“Fallopian Tube Neoplasms“ OR “Fallopian Tube Neoplasm” OR “Neoplasms, Fallopian Tube” OR “Fallopian Tube Cancer” OR “Cancer, Fallopian Tube” OR “Cancers, Fallopian Tube” OR “Fallopian Tube Cancers” OR “Cancer of the Fallopian Tube”):ti,ab,kw	475
20.	Mesh descriptor: [Ovarian Neoplasmas/ explode all trees	1906
21.	MeSH descriptor: [Fallopian Tube Neoplasms] explode all trees	239
22.	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	**5 548**
24	#16 AND #22	**180**

Data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2020 r.

Tabela 56. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase* przez *Ovid* (badania pierwotne i wtórne) - olaparyb

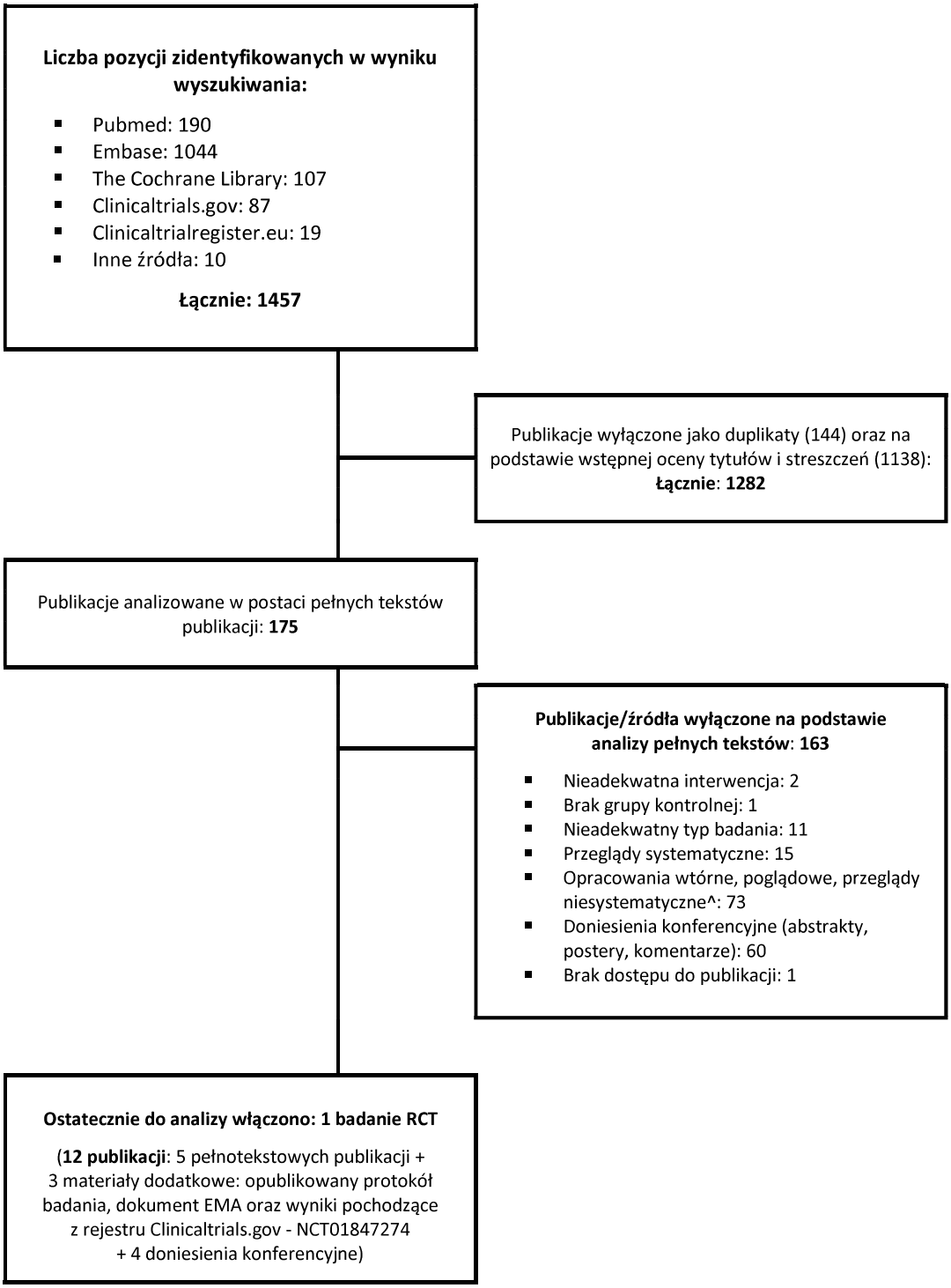
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	exp olaparib/	4 653
2.	Olaparib.mp.	4 804
3.	azd2281.mp.	209
4.	azd-2281.mp.	566
5.	azd221.mp.	0
6.	ku-0059436.mp.	138
7.	ku0059436.mp.	2
8.	Lynparza.mp.	223
9.	azd 2281.mp.	566
10.	"ku 005943".mp.	0
11.	"ku 59436".mp.	29
12.	ku59436.mp.	1
13.	"(cyclopropylcarbonyl) 4 (2 fluoro 5 ((4 oxo 3, 4 dihydrophthalazin 1 yl) methyl) benzoyl) piperazine".mp.	0
14.	"4 (3 (4 cyclopropanecarbonylpiperazine 1 carbonyl) 4 fluorobenzyl) 2h phthalazin 1 one".mp.	1
15.	"4 ((3 ((4 (cyclopropylcarbonyl) 1 piperazinyl) carbonyl) 4 fluorophenyl) methyl) 1 (2h) phthalazinone".mp.	0
16.	"4 ((3 ((4 (cyclopropylcarbonyl) piperazin 1 yl) carbonyl) 4 fluorophenyl) methyl) phthalazin 1 (2h) one".mp.	0
17.	**#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16**	**4 881**
18.	(ovarian neoplasms or ovarian neoplasm or ovary neoplasms or ovary neoplasm or ovarian cancers or ovarian cancer or "cancer of ovary").mp.	85 747
19.	("carcinoma, ovarian epithelial" or "carcinomas, ovarian epithelial" or "epithelial carcinoma, ovarian" or "epithelial carcinomas, ovarian" or ovarian epithelial carcinomas or epithelial ovarian cancer or "cancer, ovarian epithelial" or "cancers, ovarian epithelial" or ovarian epithelial cancers or ovarian epithelial carcinoma or epithelial ovarian carcinomas or "ovarian carcinoma, epithelial" or "ovarian carcinomas, epithelial").mp.	14 196
20.	(fallopian tube neoplasms or fallopian tube neoplasm or "neoplasms, fallopian tube" or "fallopian tube cancer" or "cancer, fallopian tube" or "cancers, fallopian tube" or fallopian tube cancers or "cancer of the fallopian tube").mp.	1 056
21.	exp ovary tumor/	140 666
22.	exp ovary carcinoma/	34 145

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
23.	exp epithelial ovarian cancer/	34 145
24.	exp uterine tube tumor/	962
25.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	**152 331**
26.	#17 AND #25	**1 980**

Data ostatniego wyszukiwania: 23.03.2020 r.

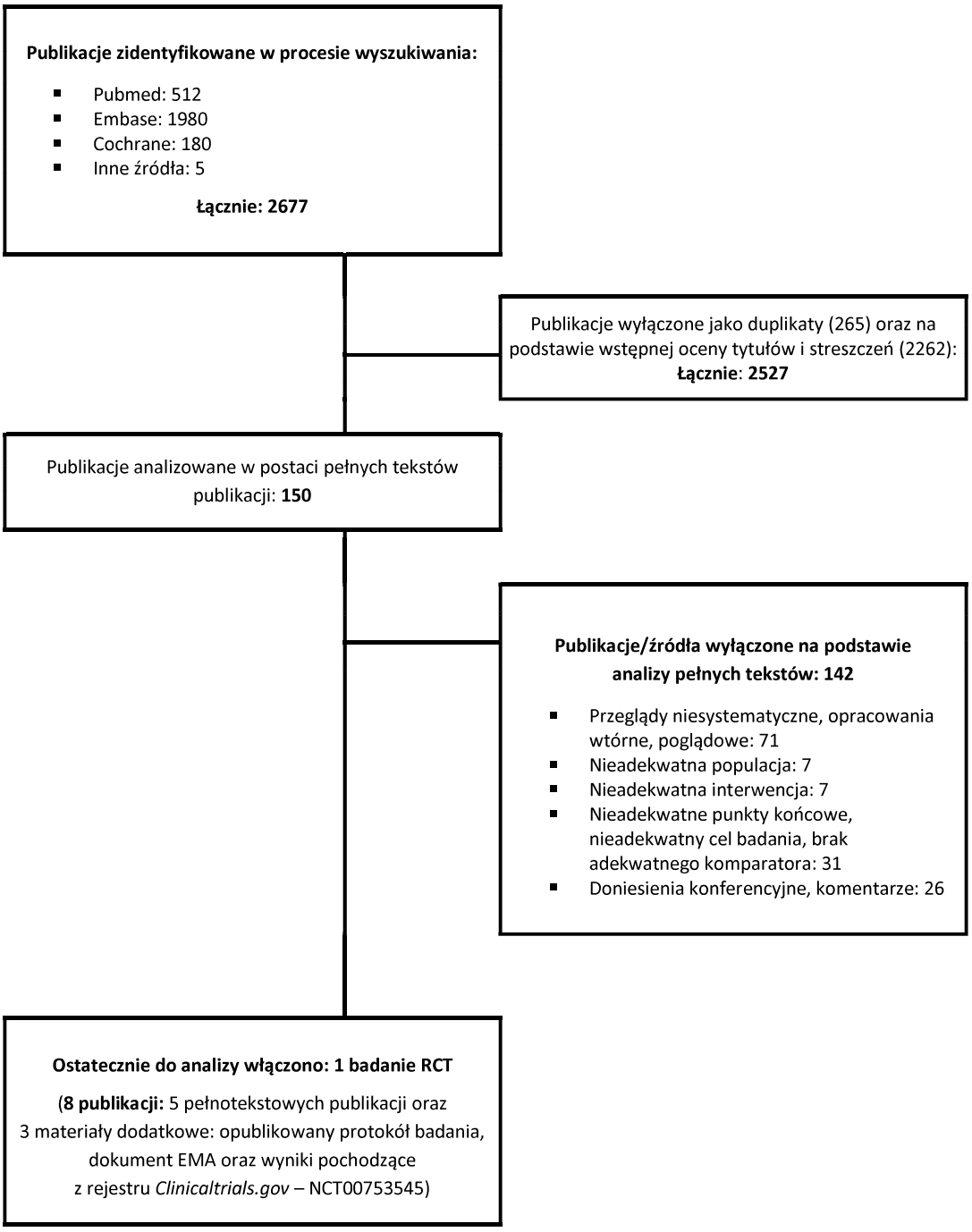
11.3. Diagramy wyszukiwania publikacji

Wykres 9. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): niraparyb



^W ramach tej kategorii uwzględniono: opracowania wtórne, poglądowe, spoolowane dane, przeglądy niesystematyczne, nieaktualne przeglądy systematyczne, przeglądy systematyczne bez wyników dla NIR

Wykres 10. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla komparatora (olaparyb)



11.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

11.4.1. Badanie główne

Tabela 57. Charakterystyka badania *NOVA*

Badanie		*NOVA*
Ocena wg skali Cochrane		Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)
Liczba ośrodków		Badanie wieloośrodkowe: 107 ośrodków w 15 krajach
Metodyka	**Typ badania**	Badanie fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepione (*double-blind*), kontrolowane placebo (*podtyp IIA* wg klasyfikacji AOTMiT)
	Opis randomizacji	Randomizacja w stosunku 2:1 ze stratyfikacją (czas do wystąpienia progresji po przyjęciu przedostatniego schematu platyny: 6-<12 miesięcy lub ≥12 miesięcy, stosowanie bewacyzumabu w skojarzeniu z przedostatnim lub ostatnim schematem platyny, najlepsza odpowiedź [całkowita lub częściowa] podczas zastosowania ostatniego schematu platyny). Zastosowano randomizację blokową. Liczba bloków wynosiła 5. W procedurze randomizacji wykorzystano system internetowy IWRS (*Interactive Web Response System*), zapewniający utajenie randomizacji. Pacjentki zakwalifikowane do badania przydzielono do jednej z dwóch kohort na podstawie wyniku testu mutacji zarodkowej BRCA: • grupa z mutacją germinalną *BRCA* [kohorta *gBRCAmut*]; • grupa bez mutacji germinalnej *BRCA* [kohorta *non-gBRCAmut*]. W obrębie każdej kohorty pacjentki losowo przydzielono do grupy leczonej niraparybem lub otrzymującej placebo w stosunku 2:1.
	Zaślepienie	Badanie przeprowadzono z podwójnym zaślepieniem próby (ang. *double-blind*). Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, badaczami, sponsorami oraz statystykami i programistami. Niraparyb oraz placebo podawane były raz dziennie, w postaci 3 kapsułek, niezależnie od jedzenia, do momentu wystąpienia progresji choroby. W celu zapewnienia maskowania podawano identyczne kapsułki niraparybu oraz placebo.
	Hipoteza badawcza	Hipoteza typu *superiority*
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<u>Analizowane punkty końcowe z zakresu skuteczności:</u> • przeżycie bez progresji choroby (PFS): pierwszorzędowy punkt końcowy; • przeżycie całkowite (OS); • okres bez chemioterapii (CFI); • czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST); • przeżycie bez progresji choroby po pierwszej kolejnej terapii (PFS2); • objawy choroby wg FOSI; • ocena jakości życia wg EQ-5D-5L; <u>Punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa:</u> • przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby); • zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia ogółem (TEAEs), TEAEs związane z leczeniem, TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE, związane z leczeniem TEAEs ≥3 stopnia wg CTCAE, ciężkie TEAEs ogółem, ciężkie TEAEs związane z leczeniem, TEAEs prowadzące do czasowego zaprzestania leczenia, TEAEs prowadzące do redukcji dawki, TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, TEAEs prowadzące do zgonu, • zdarzenia niepożądane związane z mielosupresją szpiku; • poszczególne zdarzenia niepożądane w 1-4 stopniu nasilenia oraz ≥3 stopnia nasilenia.

Analiza ITT	Skuteczność, populacja *gBRCAmut:* zachowana (za wyjątkiem punktów końcowych: objawy choroby wg FOSI oraz ocena jakości życia wg EQ-5D-5L) Bezpieczeństwo, populacja ogółem: niezachowana
Utrata pacjentów z badania	Populacja *gBRCAmut*: • Ogółem: 65,4% vs 93,8% odpowiednio w grupach NIR i PL; • Z powodu AEs: 12,5% vs 1,5% (NIR vs PL); • Z powodu progresji choroby: 46,3% vs 75,4% (NIR vs PL); • Z powodu prośby o zaprzestanie leczenia: 5,9% vs 12,3% (NIR vs PL); • Z powodu wystąpienia ryzyka związanego z leczeniem: 3,1% (PL); • Inne powody: 0,7% vs 1,5% (NIR vs PL). Populacja *non-gBRCAmut*: • Ogółem: 80,1% vs 89,5% odpowiednio w grupach NIR i PL; • Z powodu AEs: 14,3% vs 1,8% (NIR vs PL); • Z powodu progresji choroby: 55,8% vs 86% (NIR vs PL); • Z powodu ryzyka związanego z leczeniem: 0,9% (NIR); • Z powodu braku compliance: 0,9% (NIR); • Z powodu prośby o zaprzestanie leczenia: 4,8% vs 0,9% (NIR vs PL); • Inne powody: 3,5% vs 0,9% (NIR vs PL).
Źródła finansowania	*Tesaro*
Publikacje do badania/inne źródła	• Publikacje: *Mirza 2016* [16], *Oza 2018* [17], *Del Campo* [18], *Fabbro 2019* [22]; • Rekord w rejestrze badań klinicznych: *ClinicalTrials.gov* [20]; • Opublikowany protokół badania [19]; • Dokument EMA [21] • Materiały konferencyjne: *Matulonis 2017* [23], *Matulonis 2019* [26], *Juden 2019* [24, 25].

Kryteria włączenia

- Kobiety w wieku ≥18 lat;
- Potwierdzone histologicznie rozpoznanie nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej przeważnie o niskim stopniu zróżnicowania, surowiczego lub z komponentem surowiczym;
- Pacjentki wykazujące platynowrażliwość, które otrzymały co najmniej 2 schematy z zastosowaniem platyny;
- Pacjentki, które uzyskały całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie podczas przedostatniej chemioterapii opartej na platynie oraz u których wystąpiła progresja choroby po > 6 miesiącach po zakończeniu tej chemioterapii;
- W przypadku ostatniego cyklu chemioterapii opartej na platynie przed włączeniem do badania: pacjentki, które otrzymały co najmniej 4 cykle chemioterapii opartej na platynie; pacjentki, które uzyskały całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) z obserwowaną chorobą resztkową <2 cm i poziomem CA-125 pozostającym w normie bądź zmniejszenie CA-125 o > 90 % od wartości początkowych, stabilnym przez co najmniej 7 dni;
- Ocena stanu ogólnego 0-1 w skali ECOG;
- Odpowiednia funkcja szpiku kostnego, nerek i wątroby;
- Dostępność utrwalonego w formalinie, zatopionego w parafinie guza archiwalnego z pierwotnego lub nawracającego raka;
- Pacjentki, które wyraziły zgodę na przeprowadzenie analizy statusu *gBRCAmut*¥.

Kryteria wykluczenia

- Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników niraparybu;
- Występowanie inwazyjnego raka innego niż rak jajnika w ciągu 2 lat (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, który został ostatecznie wyleczony);
- Występowanie objawowych, niekontrolowanych przerzutów do mózgu;
- Kobiety w ciąży bądź karmiące piersią;
- Pacjentki z obniżoną odpornością;
- Pacjentki z aktywną chorobą watroby;

- Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów					
Populacja		**Populacja z dziedziczną mutacją w genie *BRCA (gBRCAmut)***		**Populacja bez dziedzicznej mutacji w genie *BRCA (non-gBRCAmut)***	
Cecha populacji/parametr		**NIR**	**PL**	**NIR**	**PL**
Liczebność populacji, N		138	65	234	116
Wiek [lata], mediana (zakres)		57 (36; 83)	58 (38; 73)	63 (33; 84)	61 (34; 82)
Rasa, n (%)	**Biała**	123 (89,1)	55 (84,6)	201 (85,9)	101 (87,1)
	Czarna/Azjaci/inna/nieznana	15 (10,9)	10 (15,4)	33 (14,1)	15 (12,9)
Region, n (%)	**Stany Zjednoczone, Kanada**	53 (38,4)	28 (43,1)	96 (41,0)	44 (37,9)
	Europa, Izrael	85 (61,6)	37 (56,9)	138 (59,0)	72 (62,1)
Stan ogólny w skali ECOG, n (%)	**0**	91 (65,9)	48 (73,8)	160 (68,4)	78 (67,2)
	1	47 (34,1)	17 (26,2)	74 (31,6)	38 (32,8)
Stadium nowotworu, n (%)	**I-II**	23 (16,7)	10 (15,4)	22 (9,4)	5 (4,3)
	III-IIIB	14 (10,1)	10 (15,4)	24 (10,3)	20 (17,2)
	IIIC	81 (58,7)	36 (55,4)	149 (63,7)	66 (56,9)
	IV	20 (14,5)	9 (13,8)	38 (16,2)	24 (20,7)
Pierwotne umiejscowienie guza, n (%)&	**Jajnik**	122 (88,4)	53 (81,5)	192 (82,1)	96 (82,8)
	Otrzewna	7 (5,1)	6 (9,2)	24 (10,3)	8 (6,9)
	Jajowód	9 (6,5)	6 (9,2)	18 (7,7)	11 (9,5)
Czas do progresji po przedostatniej PLT-CTH, n (%)	**6 do <12 mies.**	54 (39,1)	26 (40,0)	90 (38,5)	44 (37,9)
	≥12 mies.	84 (60,9)	39 (60,0)	144 (61,5)	72 (62,1)
Najlepsza odpowiedź na ostatnią PLT-CTH, n (%)	**CR**	71 (51,4)	33 (50,8)	117 (50,0)	60 (51,7)
	PR	67 (48,6)	32 (49,2)	117 (50,0)	56 (48,3)
Wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu, n (%)		33 (23,9)	17 (26,2)	62 (26,5)	30 (25,9)
Obecność g*BRCAmut*, n (%)	**Mutacja w genie *BRCA1***	85 (61,6)	43 (66,2)	nd.	nd.
	Mutacja w genie *BRCA2*	51 (37,0)	18 (27,7)	nd.	nd.
	BRCA1, BRCA2	9 (6,5)	4 (6,2)	nd.	nd.
Liczba wcześniejszych CTH, n (%)&	**1**	1 (0,7)	0	0	0
	2	70 (50,7)	30 (46,2)	155 (66,2)	77 (66,4)
	≥3	67 (48,6)	35 (53,8)	79 (33,8)	38 (32,8)
	<2	1 (0,7)	0	0	0

Liczba wcześniejszych PL-CTH, n (%)	**2**	79 (57,2)	37 (56,9)	174 (74,4)	87 (75,0)
	>2	58 (42,0)	28 (43,1)	60 (25,6)	28 (24,1)
	Nieznana	0	0	0	1 (0,9)

Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	Niraparyb w dawce 300 mg (3 kapsułki, każda kapsułka: 100 mg). Niraparyb podawany był raz dziennie w cyklach 28-dniowych do czasu wystąpienia progresji choroby. W 1. dniu 1. cyklu rozpoczynano leczenie niraparybem w dawce 300 mg lub podawanie analogicznego placebo cztery razy na dobę w ciągłych 28-dniowych cyklach. Wizyty kliniczne odbywały się w każdym cyklu raz na 4 tygodnie ±3 dni. W badaniu *NOVA* u 48 % pacjentek w 1. cyklu przerwano dawkowanie, a u około 47 % w 2. cyklu leczenie wznowiono w mniejszej dawce. W badaniu *NOVA* najczęściej stosowano niraparyb w dawce 200 mg. W kohorcie *gBRCAmut* mediana liczby cykli leczenia była większa w grupie leczonej niraparybem niż w grupie otrzymującej placebo (odpowiednio 14 i 7 cykli). Pacjentki leczone niraparybem częściej kontynuowały leczenie przez ponad 12 miesięcy (54,4 %) niż pacjentki otrzymujące placebo (16,9 %). W populacji *non-gBRCAmut* mediana liczby cykli leczenia była większa w grupie leczonej niraparybem (8 cykli) niż w grupie otrzymującej placebo (5 cykli). Pacjentki leczone niraparybem częściej kontynuowały leczenie przez ponad 12 miesięcy (34,2 %) niż pacjentki otrzymujące placebo (21,1 %). Wskaźnik *compliance* (mediana) w grupie NIR wynosił ok. 90%, natomiast w grupie PL: >99%.
Sposób podawania leku	Doustnie
Leczenie dodatkowe	Hormonalna antykoncepcja, kortykosteroidy w stabilnej dawce, paliatywna radioterapia w leczeniu istniejących przed włączeniem do badania, niewielkich bolesnych przerzutów, o ile nie było kontroli objawów przy użyciu miejscowych lub systemowych środków przeciwbólowych. Stosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (GCSF) było niedozwolone w pierwszym cyklu badania¥
Okres leczenia	Do progresji choroby# (mediana *follow-up*: 16,9 mies. dla populacji ogółem, w populacji *gBRCAmut*: 16,4 mies.; w populacji *non-gBRCAmut*: 17,5 mies.)

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	**Definicja**	**Sposób przedstawienia wyników w analizie**
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Pierwszorzędowy punkt końcowy. Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej udokumentowanej progresji lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny. PFC oceniany był przez Niezależny Komitet Oceniający (ang. *Independent Review Committee*, IRC) według kryteriów RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solod Tumors*).	Mediana, HR (95% CI), wartość p
Przeżycie calkowite (OS)	Czas od randomizacji do zgonu, bez względu na przyczynę.	Mediana, HR (95% CI), wartość p

Okres bez chemioterapii (CFI)		Czas od przyjęcia ostatniej dawki platyny do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej.	Wskaźnik zdarzeń, mediana, HR (95% CI), wartość p
Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST)		Czas od momentu randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej.	Wskaźnik zdarzeń, mediana, HR (95% CI), wartość p
Przeżycie bez progresji choroby po pierwszej kolejnej terapii (PFS2)		Czas od momentu randomizacji do oceny progresji podczas następnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny. W przypadku braku informacji na temat progresji liczony do momentu rozpoczęcie drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej.	Mediana, HR (95% CI), wartość p
Czas bez objawów oraz toksyczności (TWiST)		Czas bez objawów choroby i toksyczności leczenia jest czasem będącym różnicą między czasem przeżycia wolnym od progresji choroby (PFS), a czasem występowania objawów niepożądanych, tj. toksyczności leczenia (ang. *time with toxicity*, TOX). Czas trwania toksyczności leczenia (TOX) został zdefiniowany jako liczba dni, w których pacjent doświadczył zdarzeń niepożądanych ≥2 stopnia nasilenia takich jak: zmęczenie, nudności i wymioty. PFS oraz TOX przedstawiono jako wartości średnie oszacowane na podstawie krzywych *Kaplana-Meiera* z uwzględnieniem uogólnionych rozkładów gamma w 20-letnim horyzoncie czasowym.	Średnia (95% CI), różnica średnich
Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO)	**Objawy choroby wg FOSI**	Walidowany kwestionariusz. Wartość FOSI obliczano jako sumę punktów uzyskanych w odpowiedzi na pytania dotyczące 8 następujących objawów: braku energii, wymiotów, bólu, nudności, obrzęku w okolicy żołądka, obaw związanych z pogorszeniem stanu zdrowia, zadowolenia z aktualnej jakości życia i skurczów w okolicy żołądka. Pacjenci odnoszą się do objawów w ostatnich 7 dni za pomocą 5-punktowej skali Likerta Całkowity wskaźnik objawów oblicza się jako sumę 8 punktów, od 0 („poważnie objawowy") do 32 („bezobjawowy"). Dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę.	Średnia wartość końcowa, średnia zmiana (SD)
	Ocena jakości życia wg EQ-5D-5L	W badaniu *NOVA* jakość życia mierzona była za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Kwestionariusz EQ-5D-5L stanowi nową wersję kwestionariusza EQ-5D. Kwestionariusz EQ-5D-5L uwzględnia 5 wymiarów jakości życia: poruszanie się, samoobsługę, zdolność do wykonywania zwykłych czynności, odczuwanie bólu/dyskomfortu, odczuwanie niepokoju/przygnębienia. Każda domena ma 5 możliwych poziomów: „brak problemów" (poziom 1), „niewielkie problemy" (poziom 2), „umiarkowane problemy" (poziom 3), „poważne problemy" (poziom 4) i „ekstremalne problemy" (poziom 5). Każda domena ma przypisany poziom, a poziomy są łączone, aby utworzyć 5-cyfrowy numer opisujący stan zdrowia pacjenta. Wartość indeksu lub wynik użyteczności wynosi od 0 do 1,0 (1,0 oznacza doskonałe zdrowie). Dodatnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę.	Średnia wartość końcowa, średnia zmiana (SD)

*Populacja pacjentów z mutacją BRCA; ^Populacja pacjentów bez mutacji BRCA; ¥Dane zaczerpnięte z protokołu do badania *NOVA* [19]; #Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby, istotnej toksyczności, zgonu, utraty z okresu *follow-up*; &Dane dotyczące pierwotnego umiejscowienia guza oraz dane dotyczące liczby wcześniejszych CTH były niedostępne dla 1 pacjenta otrzymującego PL w subpopulacji *non-gBRCAmut;* ^^Oszacowane na podst

11.4.2. Badanie po stronie komparatora

Tabela 58. Charakterystyka badania *STUDY 19*

Badanie		*STUDY 19*
Ocena wg skali Cochrane		Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)
Liczba ośrodków		Badanie wieloośrodkowe: 82 ośrodki
Metodyka	**Typ badania**	RCT II fazy z podwójnym zaślepieniem, w schemacie grup równoległych + zaplanowana protokołem, retrospektywna^ analiza wyników w subpopulacjach wg statusu genu BRCA [*podtyp IIA* w klasyfikacji AOTMiT]
	Opis randomizacji	W badaniu zastosowano randomizację komputerową, blokową, w proporcji 1:1. Kod randomizacji przypisywany był za pomocą centralnego systemu *IVRS* (kod randomizacji ukryty). Stratyfikację przeprowadzono według następujących czynników: czas do progresji po ukończeniu przedostatniej chemioterapii z udziałem pochodnej platyny przed włączeniem do badania: >6 do <12 mies. vs >12 mies.; obiektywna odpowiedź na ostatnią chemioterapię z udziałem pochodnej platyny przed włączeniem do badania: CR vs PR; pochodzenie etniczne: żydowskie vs nieżydowskie$.
	Zaślepienie	Badanie przeprowadzono z podwójnym zaślepieniem próby (ang. *double-blind*). Zastosowano zaślepienie pacjentów, personelu wydającego leki oraz osób oceniających wyniki leczenia [34]. Opakowania testowanego leku/placebo zostały oznakowane unikalnym kodem, odpowiadającym kodowi wygenerowanemu w procedurze randomizacji przechowywanym w systemie *IVRS*. Kapsułki zawierające lek aktywny i placebo były identyczne (białe kapsułki w rozmiarze 0) i dostarczone w identycznych opakowaniach. Każde opakowanie leku/placebo zawierało identyczną liczbę kapsułek. Kapsułki leku/placebo były stosowane w obu grupach wg identycznego schematu dawkowania. Kapsułki były połykane w całości; nie mogły być przeżuwane, kruszone, rozpuszczane ani dzielone. Przedwczesne odkodowanie leczenia mogło nastąpić jedynie w określonych protokołem sytuacjach nagłych (nieoczekiwane ciężkie zdarzenia niepożądane o możliwym związku z zastosowanym lekiem) i było dokumentowane. Zaślepienie pacjentów i badaczy rutynowo utrzymywano do momentu końcowej analizy OS (z wyjątkiem indywidualnych przypadków związanych z bezpieczeństwem lub koniecznością ustalenia indywidualnego toku leczenia po progresji choroby). Przechodzenie chorych z grupy placebo do grupy olaparybu (*crossing-over*) nie było dozwolone.
	Hipoteza badawcza	Hipoteza typu *superiority*
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<u>Analizowane punkty końcowe z zakresu skuteczności (brano pod uwagę jedynie te punkty, które były zbieżne z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniu po stronie ocenianej interwencji):</u> • przeżycie bez progresji choroby (PFS): pierwszorzędowy punkt końcowy; • przeżycie całkowite (OS); • czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST)^^; <u>Punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa:</u> • przerwanie leczenia (ogółem, z powodu AEs, z powodu progresji choroby); • zdarzenia niepożądane ogółem (1-4 stopień, ≥3 stopnia nasilenia), AEs związane z leczeniem, ciężkie AEs ogółem; • poszczególne zdarzenia niepożądane w 1-4 stopniu nasilenia oraz ≥3 stopnia nasilenia.
Analiza ITT		• W analizie skuteczności zachowana w całej populacji badania, z wyjątkiem oceny TFST i TSST (punkty końcowe analizowane w populacji pacjentek, które przyjęły co najmniej 1 dawkę leku/placebo)‡; • W analizie bezpieczeństwa niezachowana (ocena w populacji pacjentek, które przyjęły co najmniej 1 dawkę leku/placebo)‡; • Niezachowana w analizie w subpopulacjach wg stanu *BRCA*, ponieważ u 4% chorych włączonych do badania nie określono stanu BRCA (niemniej do analizy w subpopulacji BRCAmut włączono wszystkie pacjentki, które po określeniu stanu *BRCA* spełniły predefiniowane kryteria włączenia do tej subpopulacji).

Utrata pacjentów z badania	Opisana dla całej populacji badania (punkt odcięcia: 26 listopada 2012): • Utrata z obserwacji: 3,8% pacjentek ogółem, 3,7 vs 3,9% odpowiednio w grupach OLP i PL; • Decyzja pacjentki o wycofaniu z badania: 4,9% ogółem, 5,9 vs 3,9% odpowiednio w grupach OLP i PL. Nieopisana została odrębnie dla subpopulacji z *BRCAmut.*
Źródła finansowania	NCT00753545, D0810C00019
Publikacje do badania/inne źródła	*AstraZeneca*
Identyfikatory badania	• Publikacje: *Ledermann 2014* [29], *Ledermann 2012* [28], *Ledermann 2016a* [30], Ledermann 2016b [31], *Friedlander 2018* [32]; • Rekord w rejestrze badań klinicznych: *ClinicalTrials.gov* [34]; • Opublikowany protokół badania [35]; • Dokument EMA [33].

Kryteria włączenia

Populacja ITT:

- Kobiety w wieku ≥18 lat;
- Potwierdzone histologicznie rozpoznanie nawrotowego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania (stopnień złośliwości histologicznej: G3 lub G2), surowiczego lub z komponentem surowiczym;
- Rak platynowrażliwy (platynowrażliwość zdefiniowano jako utrzymywanie się obiektywnej odpowiedzi na przedostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny przez >6 miesięcy);
- Ukończenie co najmniej 2 kursów chemioterapii opartej na związkach platyny (przy czym chemioterapia musiała obejmować nie mniej niż 4 cykle a od podania ostatniej dawki ostatniej chemioterapii nie mogło upłynąć więcej niż 8 tyg.);
- Utrzymywanie się obiektywnej odpowiedzi na ostatnią przeprowadzoną chemioterapię opartą na związkach platyny, wg kryteriów RECIST, wersja 1.0 lub odpowiedzi CA-125 wg kryteriów GCIG;
- Stężenie CA 125 przed leczeniem powyżej górnej granicy normy albo, jeżeli norma była przekroczona, stężenie CA 125 w drugiej próbce, pobranej co najmniej 7 dni później, zwiększony o mniej niż 15% w stosunku do stężenia w pierwszej próbce;
- Czynność narządów wewnętrznych i szpiku kostnego w normie w okresie 28 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia w ramach badania [35];
- Ocena stanu ogólnego ≤2 w skali ECOG [35];
- Oczekiwane przeżycie ≥16 tygodni [35];
- Udokumentowany brak ciąży lub przebyta menopauza [35];
- Wola i zdolność pacjentki do przestrzegania protokołu badania w okresie jego trwania, w tym poddania się leczeniu i badaniom kontrolnym zgodnie z harmonogramem [35];

Subpopulacja z BRCAmut (oprócz powyższych):

- Świadoma zgoda pacjentki na wykonanie badania genetycznego;
- Status genu BRCA znany na podstawie badania wykonanego w danym ośrodku lub (w przypadku braku lokalnej oceny) oceniony retrospektywnie przy użyciu testu *BRCAnalysis assay* (*Myriad Genetics Laboratories*) z DNA otrzymanego z krwi pobranej przed randomizacją*;
- Obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej, germinalnej lub somatycznej mutacji w genach *BRCA***.

Kryteria wykluczenia

Populacja ITT:

- Rak jajnika wysokozróżnicowany (G1);
- Drenaż wodobrzusza w ciągu ostatnich 2 cykli ostatniej chemioterapii poprzedzającej włączenie do badania;
- Wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP, w tym olaparybem;
- Rozpoznanie innego pierwotnego raka, z wyłączeniem: właściwie leczonego nieczerniakowego raka skóry, leczonego przyczynowo raka szyjki macicy in situ, przewodowego raka piersi in situ, raka trzonu macicy G1 w I

stadium zaawansowania lub innego guza litego, w tym chłoniaka bez zajęcia szpiku kostnego, leczonego przyczynowo, przy braku dowodów choroby w okresie ≥5 lat;

- Jakakolwiek chemioterapia lub radioterapia (z wyjątkiem paliatywnej) w okresie 2 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki leków przed włączeniem do badania (lub w dłuższym okresie – w zależności od charakterystyki stosowanych leków). Pacjentki mogły kontynuować przyjmowanie kortykosteroidów, pod warunkiem utrzymania stałej dawki w okresie trwania badania i o ile ich podawanie zostało rozpoczęte najpóźniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania;
- Obecność objawowych, niekontrolowanych przerzutów w mózgu (badanie obrazowe potwierdzające brak przerzutów nie było wymagane);
- Duży zabieg chirurgiczny w okresie 2 tygodni od rozpoczęcia udziału w badaniu; konieczność ustąpienia wszelkich zdarzeń związanych z takim zabiegiem;
- Dodatkowe ryzyko medyczne związane z ciężkim, niekontrolowanym stanem chorobowym, nienowotworową chorobą układową lub czynnym, niekontrolowanym zakażeniem (np. niekontrolowana arytmia komorowa, zawał serca w ciągu ostatnich 3 miesięcy, niestabilny zespół ucisku rdzenia kręgowego, jakikolwiek stan psychiatryczny uniemożliwiający wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu);
- Brak możliwości doustnego przyjmowania leków lub choroby żołądkowo-jelitowe mogące zaburzać wchłanianie leku;
- Leczenie inhibitorami lub induktorami CYP3A4;
- Ciąża lub karmienie piersią;
- Upośledzenie odporności (np. nosicielstwo HIV);
- Znana choroba wątroby (np. wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C);
- Przetrwała toksyczność (w ≥2 stopniu) wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego, z wyłączeniem łysienia;
- Znana nadwrażliwość na olaparyb lub którąkolwiek z substancji pomocniczych;
- Aktualnie występujące napady drgawkowe lub leczenie lekami przeciwpadaczkowymi (stosowanie leków przeciwpadaczkowych dla opanowania bólu było dozwolone u pacjentek, u których nie występowały drgawki – z wyjątkiem induktorów CYP3A4);
- Wcześniejszy udział w randomizacji do tego samego badania;

Subpopulacja z *BRCAmut* (oprócz powyższych):

- Przebyty allogeniczny przeszczep szpiku kostnego;
- Przetoczenie krwi w okresie ostatnich 120 dni przed włączeniem do badania.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów					
Populacja		**Populacja ITT**		**Subpopulacja *BRCAmut***	
Cecha populacji/parametr		**OLP**	**PL**	**OLP**	**PL**
Liczebność populacji, N		136	129	74	62
Wiek [lata], mediana (zakres)		58,0 (21-89)	59,0 (33-84)	57,5 (38-89)	55,0 (33-84)
Wiek, n (%)	**<50 lat**	b.d.	b.d.	19 (26)	16 (26)
	≥50 do <65 lat	b.d.	b.d.	38 (51)	35 (56)
	≥65 lat	b.d.	b.d.	17 (23)	11 (18)
Pochodzenie żydowskie, n (%)		20 (14,7)	17 (13,2)	14 (19)	14 (23)
Stan ogólny w skali ECOG, n (%)	**0**	110 (80,9)	95 (73,6)	62 (84)	45 (73)
	1	23 (16,9)	30 (23,3)	11 (15)	15 (24)
	2	1 (0,7)	2 (1,6)	0	1 (2)
	Nieznany	2 (1,5)	2 (1,6)	1 (1)	1 (2)
	Jajnik	119 (87,5)	109 (84,5)	65 (88)	54 (87)

Pierwotne umiejscowienie guza, n (%)	**Jajowód**	3 (2,2)	4 (3,1)	-	-
	Otrzewna	14 (10,3)	16 (12,4)	9 (12)&	8 (13)&
Czas do progresji po przedostatniej PLT-CTH, n (%)	**>6 do ≤12 mies.**	53 (39,0)	54 (41,9)	28 (38)	26 (42)
	>12 mies.	83 (61,0)	75 (58,1)	46 (62)	36 (58)
Obiektywna odpowiedź na ostatnią PLT-CTH, n (%)	**CR**	57 (41,9)	63 (48,8)	36 (49)	34 (55)
	PR	79 (58,1)	66 (51,2)	38 (51)	28 (45)
Liczba wcześniejszych CTH, średnia (zakres)		3‡‡ (0; 11)	3 (2; 8)	b.d.	b.d.
Liczba wcześniejszych PLT-CTH, średnia (zakres)		2‡‡ (0; 7)	2 (2; 8)	b.d.	b.d.
Stan genu BRCA, n (%)	**Znany**	131 (96)	123 (95)	74 (100)	62 (100)
	Mutacja¥ w genach: *BRCA1* lub *BRCA2*	74 (54)	62 (48)	74 (100)	62 (100)
	Mutacja¥ wyłącznie w genie *BRCA1*	b.d.	b.d.	48 (65)	44 (71)
	Mutacja w genie *BRCA2*	b.d.	b.d.	26 (35)	17 (27)
	Mutacja¥ w genach: BRCA1 i BRCA2	b.d.	b.d.	0	1 (2)

Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	Pacjentkom w grupie z aktywnym leczeniem podawano doustnie olaparyb (OLP) w kapsułkach, w dawce 400 mg 2 razy dziennie, w monoterapii (całkowita dzienna dawka = 800 mg). W grupie kontrolnej (PL) podawano 2 razy dziennie placebo, w kapsułkach identycznych do olaparybu.
Sposób podawania leku	Doustnie
Leczenie dodatkowe	W czasie udziału w badaniu od aktywnych seksualnie pacjentek w wieku rozrodczym wymagano przestrzegania szczegółowo określonych zasad antykoncepcji, z zastosowaniem antykoncepcji farmakologicznej lub niefarmakologicznej. Zabronione było stosowanie innych leków przeciwnowotworowych (w tym eksperymentalnych) – chemioterapii, immunoterapii, hormonoterapii (z wyjątkiem hormonalnej terapii zastępczej), innowacyjnych leków z innych grup. Dozwolone było stosowanie bisfosfonianów i kortykosteroidów w stabilnej dawce. Dozwolono stosowanie paliatywnej radioterapii w leczeniu istniejących przed włączeniem do badania, niewielkich bolesnych przerzutów, o ile nie było kontroli objawów przy użyciu miejscowych lub systemowych środków przeciwbólowych. Stosowanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (GCSF) było niedozwolone w pierwszym cyklu badania (dni 1-15), ponadto w całym okresie badania zabronione było stosowanie szczepionek zawierających żywe bakterie lub wirusy a także dawstwo krwi – do 3 miesięcy od podania ostatniej dawki leku [35].
Okres leczenia	Do progresji choroby^^^

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (wyłącznie punkty analizowane w porównaniu pośrednim NIR vs OLP)		
Punkt końcowy	**Definicja**	**Sposób przedstawienia wyników w analizie**
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Czas od randomizacji do stwierdzenia obiektywnej progresji choroby wg kryteriów RECIST lub zgonu (zgon bez względu na przyczynę, przy braku progresji choroby). Ocena była dokonywana przez badacza w danym ośrodku (ocena prospektywna – pierwszorzędowy punkt końcowy). Dodatkowo retrospektywnej oceny dokonywał niezależny specjalista niezwiązany z ośrodkiem, nieznający zastosowanej interwencji (blinded independent central review). Zmiany chorobowe oceniano w badaniu TK, przeprowadzanym co 12 tygodni.	Mediana, HR (95% CI), wartość p
Przeżycie calkowite (OS)	Czas od randomizacji do zgonu, bez względu na przyczynę.	Mediana, HR (95% CI), wartość p
Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST)	Czas od momentu randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu. Retrospektywna analiza eksploracyjna, wykonana ze względu na wymogi zawarte w zaktualizowanych wytycznych Europejskiej Agencji Leków.	Mediana, HR (95% CI), wartość p

*Geny *BRCA* zostały zsekwencjonowane i poddane analizie pod kątem obecności mutacji i rearanżacji (delecji i duplikacji) w regionach kodujących oraz fragmentach intronowych sekwencji flankujących o długości 10-20 par zasad. Status *BRCA* w tkance nowotworowej oceniano retrospektywnie – używano DNA wyizolowanego z próbek tkanki nowotworowej utrwalonych wcześniej w formalinie i zatopionych w parafinie, opierając się na zatwierdzonym protokole sekwencjonowania nowej generacji (*Foundation Medicine, Cambridge, USA*); **Pacjentki z wariantami *BRCA* o nieznanym znaczeniu włączano do grupy *BRCA* typu dzikiego (tj. bez mutacji), której wyników nie włączano do niniejszej analizy klinicznej; ^Retrospektywny charakter analizy wyników w subpopulacji z mutacją w genach *BRCA* wynikał z niedostępności informacji o stanie genu *BRCA* dla większości pacjentek w momencie włączenia do badania ale w przypadku kolejnych chorych, które wyraziły świadomą zgodę na badanie mutacji, ocenę stanu *BRCA* przeprowadzono po włączeniu do badania, z próbek pobranych przed randomizacją (wyjściowo informacja dostępna dla 37% uczestniczek badania; finalnie – dla 96% chorych poddanych randomizacji); $Ze względu na częstsze występowaniem mutacji w genach *BRCA* w populacji o pochodzeniu żydowskim; ^^Punkt końcowy oceniany w ramach retrospektywnej analizy eksploracyjnej; ‡Populacja chorych, które przyjęły co najmniej 1 dawkę leku/placebo w grupie OLP była identyczna z ITT a z grupy PL wykluczono jedną pacjentkę, która została wylosowana do tej grupy ale wycofała zgodę na udział w badaniu i całkowicie zrezygnowała z udziału w badaniu, nie przyjmując ani jednej kapsułki placebo; &Jajowód lub otrzewna; ‡‡Jedna pacjentka otrzymała 2 PLT-CTH, które nie zostały odnotowane w bazie danych przed jej zamknięciem, z tego względu tej chorej przypisano liczbę „0" wcześniejszych CTH; ¥Mutacja patogenna lub prawdopodobnie patogenna; ^^^Leczenie kontynuowano do wystąpienia obiektywnej progresji choroby, wg definicji RECIST lub wcześniejszego spełnienia innego kryterium przerwania leczenia (tj. jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w 3. lub 4. stopniu CTCAE)

11.4.3. Badanie dodatkowe

W przypadku badań włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki badań w zakresie metodyki, charakterystyki pacjentów, kryteriów włączenia i wykluczenia, opisu interwencji oraz analizowanych punktów końcowych.

Tabela 59. Charakterystyka badania *Gallagher 2019*

Badanie	*Gallagher 2019*
Ocena wg skali NICE	5/8
Metodyka badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne z wykorzystaniem anonimowych danych medycznych wyodrębnionych przez lekarzy w Stanach Zjednoczonych, pochodzących od pacjentów, którzy rozpoczęli terapię z zastosowaniem niraparybu w dawce 200 mg/dzień po zakończeniu chemioterapii z użyciem platyny (*podtyp IVC*) Lekarze lub upoważniony personel gromadzący dane byli zaślepieni względem tożsamości pacjentów oraz nie mieli dostępu do żadnych personalnych informacji na temat stanu zdrowia pacjentów.

Oceniane w badaniu punkty końcowe*	Bezpieczeństwo: • Wskaźnik trzech najczęściej zgłaszanych AEs (nudności, trombocytopenia, zmęczenie) w ciągu trzech pierwszych miesięcy po rozpoczęciu leczenia niraparybem w dawce 200 mg/dzień; • Wskaźnik przerwania terapii, redukcji dawki oraz przerwania leczenia w ciągu trzech pierwszych miesięcy po rozpoczęciu leczenia niraparybem w dawce 200 mg/dzień.
Utrata pacjentów z badania	Przedstawiono informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Źródła finansowania	*Tesaro*
Publikacje do badania/inne źródła	*Gallagher 2019* [53]

Kryteria włączenia

- Pacjenci w wieku ≥ 18 lat ze zdiagnozowanym nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię oparta na związkach platyny;
- Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali początkową dawkę niraparybu wynoszącą 200 mg/dzień jako leczenie podtrzymujące przez co najmniej 1 dzień w ciagu ostatnich 12 miesięcy;
- Schematy dawkowania (zwiększanie dawki, redukcja dawki, odstawienie dawki) mogły być zmieniane w razie potrzeby po początkowej dawce niraparybu (200 mg/kg). W związku z czym, pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie niraparybem w dace 200 mg/dzień, a następnie modyfikowano u nich dawkowanie;
- Pacjenci, których dokumentacja uwzgledniała AEs stanowiące przedmiot analizy, dane demograficzne, czas trwania leczenie, wcześniejsze linie terapii, parametry laboratoryjne, odpowiedź na wcześniejsze leczenie, dane dotyczące trombocytopenii oraz informacje na temat redukcji/odstawienia dawki;
- Okres *follow-up* po rozpoczęciu leczenia niraparybem wynosił co najmniej 3 miesiące;
- Podstawowe parametry wyjściwe obejmowały: wiek, masę ciała, stan ogólny w skali ECOG, podstawowe parametry laboratoryjne, status mutacji *BRCA* oraz ograniczona historię leczenia raka jajnika.

Kryteria wykluczenia

- Brak informacji

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr		**Niraparyb**
Liczebność populacji, N		153
Wiek w latach, mediana (zakres)		59 (35; 78)
Pacjenci w wieku 50-69 lat, n (%)		103 (67)
Masa ciała w kg, mediana (zakres)		70 (43; 113)
Typ nowotworu nawrotowego, n (%)	**Rak jajnika**	92 (60)
	Rak jajowodu	37 (24)
	Pierwotny rak otrzewnej	24 (16)
Stadium nowotworu w momencie pierwotnej diagnozy, n (%)	**I**	20 (13)
	II	29 (19)
	III	73 (48)
	IV	31 (20)
Wcześniejsze stosowanie inhibitorów PARP, n (%)		6 (4)
Całkowita odpowiedź		89 (58)

Odpowiedź na ostatnią PLT-CTH, n (%)	**Częściowa odpowiedź**	64 (42)
Poziom albuminy (g/dl), mediana (zakres)		3,9 (2,4; 5,4)
Liczba płytek krwi (/µl), mediana (zakres)		178 000 (12 000; 411 000)
Wcześniejsza trombocytopenia (podczas leczenia, bezpośrednio przed niraparybem)		17 (11)
Stan ogólny w skali ECOG, n (%)	**0**	50 (33)
	1	67 (44)
	2	28 (18)
	3	6 (4)
	4	2 (1)
Pacjenci badani pod kątem mutacji germinalnej *BRCA*, n (%)	**Ogółem badanych**	100 (65)
	BRCA1	35/100 (35)
	BRCA2	17/100 (17)
	Brak mutacji germinalnej *BRCA1/2*	48/100 (48)
Pacjenci badani pod kątem mutacji somatycznej *BRCA*, n (%)	**Ogółem badanych**	64 (42)
	BRCA1	18/64 (28)
	BRCA2	9/64 (14)
	Brak mutacji somatycznej *BRCA1/2*	37/64 (58)
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)	**1**	50 (33)
	2	77 (50)
	≥3	26 (17)
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii, mediana (zakres)		2 (1-6)
Czas od wstępnej diagnozy do rozpoczęcia stosowania niraparybu w dniach, mediana (zakres)		363 (242; 2385)
Czas od wstępnej diagnozy do pierwszego nawrotu w dniach, mediana (zakres)		313 (91; 2236)
Czas od ostatniej PLT-CTH a rozpoczęciem stosowania niraparybu w dniach, mediana (zakres)		33 (0; 95)

Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	Pacjenci rozpoczynali leczenie niraparybem w dawce 200 mg/dzień, a następnie modyfikowano u nich dawkowanie. Schematy dawkowania (zwiększanie dawki, redukcja dawki, odstawienie dawki) mogły być zmieniane w razie potrzeby po początkowej dawce niraparybu wynoszącej 200 mg/kg).
Sposób podawania leku	doustnie

*Ogółem 48 pacjentów nie było badanych pod kątem mutacji germinalnej *BRCA* lub somatycznej *BRCA*

Tabela 60. Charakterystyka badania *QUADRA* (*Moore 2019)*

Badanie		***QUADRA***
Ocena wg skali NICE		8/8
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 56 ośrodków w Stanach Zjednoczonych oraz Kanadzie
Metodyka	**Typ badania**	Badanie fazy II, typu *open-label*, jednoramienne bez grupy kontrolnej (*single-arm*)
	Randomizacji	Brak
	Zaślepienie	Brak (badanie *open-label*)
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe*		Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia uznane za związane z zastosowanym leczeniem (ang. *drug-related treatment emergent adverse events*, TEAE); • ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia uznane za związane z zastosowanym leczeniem (SAEs); • przerwanie udziału w badaniu; • zgony.
Analiza ITT		Niezachowana (wyniki przedstawione na populacje *safety set*, czyli pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedna dawkę NIR)
Utrata pacjentów z badania		Spośród 729 pacjentów (skryning pomiędzy 01.04.2015 – 01.11.2017 r.) do badania włączono 463 pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę NIR. 98 pacjentów (21%) zrezygnowało z zastosowanego leczenia.
Źródła finansowania		*Tesaro*
Publikacje do badania/inne źródła		*Moore 2019* [60]
Identyfikatory badania		NCT02354586
Kryteria włączenia		
• Kobiety w wieku ≥ 18 lat; • Rozpoznanie przerzutowego, nawrotowego o niskim stopniu zróżnicowania (stopnień złośliwości histologicznej: G3 lub G2) surowiczego raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy wcześniej byli leczeni chemioterapią; • Ukończenie co najmniej 3 lub więcej kursów chemioterapii (uwzględniającą m.in. takie leki jak: gemcytabina, doksorubicyna, topotekan, karboplatyna, oksaliplatyna, cisplatyna, bewacyzumab, inhibitory PARP jako monoterapia lub w połączeniu ze standardową opieką); • Ocena choroby wg kryteriów RECIST, wersja 1.1; • Ocena stanu ogólnego w skali ECOG 0 lub 1; • Ocena obecności niedoboru homologicznej rekombinacji (HRD) za pomocą testu *the Myriad myChoice HRD test* (Myriad Genetics; Salt Lake City, Utah, USA) oraz badanie obecności mutacji germinalnej *BRCA*; • Zgoda na udział w badaniu.		
Kryteria wykluczenia		
• Brak informacji		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr		**Niraparyb**

Liczebność populacji, N		463
Wiek w latach, mediana (zakres; IQR)		65 (29-91; 58-71)
Wiek, n (%)	**18-64 lat**	231 (50)
	65-74 lat	170 (37)
	≥75 lat	62 (13)
Rasa, n (%)	**Biała**	394 (85)
	Czarna	20 (4)
	Azjatycka	16 (3)
	Inna lub nieznana	33 (7%)
Czas od diagnozy w latach (zakres)		4,0 (2,8 – 5,8)
Pierwotne umiejscowienie guza, n (%)	**Jajnik**	367 (79)
	Otrzewna	47 (10)
	Jajowód	49 (11)
Masa ciała w kg, mediana (zakres; IQR)		70 (36-147; 58-82)
Stan ogólny w skali ECOG, n (%):	**0**	267 (58)
	1	196 (42)
Status HRD, n (%)	**HRD pozytywny**	222 (48)
	HRD negatywny	195 (42)
	Nieznany	46 (10)
Stan genu BRCA, n (%)	**Mutacja germinalna**	58 (13)
	Mutacja somatyczna	29 (6)
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)	**2**	5 (1)
	3	188 (41)
	4	144 (31)
	≥5	126 (27)
Liczba wcześniejszych PLT-CTH, n (%)	**1**	37 (8)
	2	235 (51)
	3	147 (32)
	4	37 (8)
	≥5	7 (2)
Czas od ostatniej chemioterapii do pierwszej dawki niraparybu, miesiące		2 (1–73; 1–4)
Pacjenci, którzy przebyli leczenie taksanem, n (%)		461 (>99%)

Pacjenci, którzy przebyli leczenie liposomalną postacią doksorubicyny, n (%)		325 (70%)
Pacjenci, którzy przebyli leczenie bewacyzumabem, n (%)		288 (62%)
Pacjenci, którzy przebyli leczenie gemcitabiną, n (%)		271 (59%)
Wrażliwość na PLT-CTH	**Wrażliwość na platynę (> 6 miesięcy ostatniej PLT-CHT)**	120 (26%)
	Brak wrażliwości na platynę (1–6 miesięcy od ostatniej PLT-CHT)	151 (33%)
	Oporność (< 28 dni od ostatniej PLT-CHT)	161 (35%)
	Nieznany	31 (7%)

Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	300 mg niraparybu raz dziennie, od 1 do 28 dnia każdego cyklu
Sposób podawania leku	doustnie
Okres leczenia	1 kwiecień 2015 – 1 listopad 2017
Okres obserwacji	-

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	**Definicja**	**Sposób przedstawienia wyników w analizie**
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE)	Zdarzenie niepożądane niewystępujące przed rozpoczęciem leczenia lub obecne wcześniej, ale ulegające pogorszeniu pod względem częstości lub stopnia nasilenia po rozpoczęciu leczenia.	n (%)

*Przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa

Tabela 61. Charakterystyka subanalizy badania *NOVA* - wpływ niraparybu na repolaryzację serca (*Moore 2019*)

Badanie	***Moore 2019* [63]**
Metodyka	Pacjenci otrzymywali niraparyb w dawce 300 mg (3 x 100 mg) doustnie raz dziennie aż do progresji choroby lub wystąpienia toksyczności. Kryterium wykluczenia stanowiło wyjściowe wydłużenie odstępu QT> 470 ms lub przyjmowanie leków przedłużających odstęp QTc. Ponadto zmniejszenie dawki do dwóch kapsułek dziennie (200 mg), a następnie do jednej kapsułki dziennie (100 mg) były dozwolone w zależności od wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Niedozwolone były dalsze zmniejszenia dawki lub jednoczesne przyjmowanie leków wydłużających odstęp QT. Celem badania była ocena wpływu niraparybu na repolaryzację serca w następstwie podania pojedynczej dawki. Pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia zmiana QTcF od wartości początkowej (ΔQTcF). Wartość wyjściowa została zdefiniowana jako średnia z trzech powtórzeń, przed pierwszą dawką badanego leku. Rejestrowano dane wyjściowe i i 1, 1,5, 2, 3, 4, 6 i 8 godzin po podaniu niraparybu. Oceny QT przeprowadzono w centralnym laboratorium przez certyfikowanych kardiologów. Interwał QT definiowano jako mierzone od najwcześniejszego wykrycia depolaryzacji w dowolnym odprowadzeniu (początek fali Q lub R) do ostatniego wykrycia repolaryzacji w dowolnym odprowadzeniu (koniec fali T). QT został skorygowany o częstość akcji serca za pomocą korekcji Fridericia (QTcF): QTcF = QT / RR1 / 3 i korekta Bazetta (QTcB): QTcB = QT / RR1 / 2, gdzie RR jest przedziałem czasu między kolejnymi uderzeniami serca a QT, RR, QTcF i QTcB są wyrażane w sekundach.
Kryteria włączenia	
• zgodne z kryteriami włączenia dla badania *NOVA*	
Kryteria wykluczenia	

- wyjściowy odstęp QT > 470 ms
- przyjmowanie leków przedłużających odstęp QT

Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr		**populacja QTc *substudy***	**populacja FE *substudy***
Liczebność populacji, N		26	17
Wiek w latach, mediana (zakres)		62 (46–76)	64 (47–69)
Wiek, n(%)	**≥65 lat**	10 (39)	7 (41)
Rasa, n (%)	**Biała**	21 (81)	15 (88)
	Czarna	3 (12)	1 (6)
	Azjatycka	1 (4)	0
	Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub wysp na Pacyfiku	0	1 (6)
Waga (kg), mediana (zakres)		70 (43–120)	73 (55–115)
Wysokość (cm), mediana (zakres)		160 (149–173)	163 (150–173)
BMI (kg/m^2), mediana (zakres)		27 (18–51)	26 (21–43)
Pierwotne umiejscowienie guza, n (%)	**Jajnik**	25 (96)	15 (88)
	Otrzewna	0	1 (6)
	Jajowód	1 (4)	1 (6)
Czas od diagnozy w latach (zakres)		2,3 (0,6–17,2)	NA
Stan ogólny w skali ECOG, n (%):	**0**	17 (65)	12 (71)
	1	9 (35)	5 (29)
Stopień zaawansowania w skali FIGO^	**0, I, II**	3 (12)	0
	III	3 (12)	0
	IIIA	0	1 (6)
	IIIB	1 (4)	1 (6)
	IIIC	14 (54)	12 (71)
	IV	5 (19)	3 (18)
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)	**1-3**	20 (77)	5 (29)
	>3	6 (23)	12 (71)
Liczba wcześniejszych PLT-CTH, n (%)	**1-3**	25 (96)	14 (82)
	>3	1 (4)	3 (18)
Przebyta radioterapia, n (%)		3 (12)	2 (12)
Czas od ostatniego kursu PLT-CTH, mediana (zakres), dni		41 (8–1419)	NA
Charakterystyka interwencji			

Dawkowanie	300 mg niraparybu, raz dziennie
Sposób podawania leku	doustnie

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	**Definicja**	**Sposób przedstawienia wyników w analizie**
Średnia zmiana QTcF od wartości początkowej (ΔQTcF)	Różnica w wartościach wyjściowych QTc, zarejestrowanych przed podaniem leku a wartościami otrzymanymi po podaniu leku.	MD (95% CI), SD

^*FIGO International Federation of Gynecology and Obstetrics*

Tabela 62. Charakterystyka subanalizy badania *NOVA* - ocena wpływu pożywienia na farmakokinetykę niraparybu (*food effect study*, FE)

Badanie	***Moore 2018* [62]**
Metodyka	Pacjenci byli randomizowani 72 godziny przed pierwszą dawką wynoszącą niraparyb 300 mg. Lek był podawany w układzie krzyżowym; pacjenci byli przydzielani do sekwencji AB lub sekwencja BA. W sekwencji AB pacjenci pościli przez co najmniej 10 godzin przed przyjęciem pojedynczej dawki 300 mg niraparybu i kontynuowali post przez co najmniej 2 godziny po przyjęciu dawki. W sekwencji BA pacjenci pościli przez co najmniej 10 godzin przed spożyciem wysokotłuszczowego posiłku; w ciągu 5 minut od zakończenia posiłku przyjmowali doustnie 300 mg niraparybu, a następnie wznawiano post na co najmniej 4 godziny. Po 7-dniowym okresie oceny PK i wymywania, wszyscy pacjenci otrzymali drugą dawkę 300 mg niraparybu w warunkach odwrotnych po 1-szej dawki, po którym następował drugi 7-dniowy okres oceny PK. Pacjenci w sekwencji AB otrzymywali niraparyb po wysokotłuszczowym posiłku i pacjenci w sekwencji BA otrzymywali niraparyb na czczo. Po 2 tygodniach od zakończenia tego badania pacjenci kontynuowali stosowanie niraparybu w dawce 300 mg raz na dobę do wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalna toksyczności, zgonu, wycofanie zgody, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Kryteria włączenia

- zgodne z kryteriami włączenia dla badania *NOVA*

Kryteria wykluczenia

- rozpoczęcie chemioterapii w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia badania lub radioterapii paliatywnej w ciągu 1 tygodnia odwłączenia do badania);
- objawowe, niekontrolowane przerzuty do mózgu;
- trwała toksyczność> 2 stopnia podczas wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej;
- znana nadwrażliwości na składniki niraparybu;
- ciąża lub karmienie piersią
- upośledzenie immunologicznie (z wyjątkiem pacjentów ze splenektomią, którzy byli
- dozwolone w badaniu);
- wyjściowe wydłużenie odstępu QT> 470 milisekundy;
- przyjęcie inhibitorów pompy protonowej, leki zobojętniające kwas,lub bloker receptora H2w ciągu 48 godzin od podania.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Cecha populacji/parametr	**Niraparyb**
Liczebność populacji, N	17
Wiek w latach, mediana (zakres)	64 (47-69)

Wiek, n(%)	**≥65 lat**	7 (41)
Rasa, n (%)	**Biała**	15 (88)
	Czarna	1 (6)
	Azjatycka	0
	Rdzenni mieszkańcy Hawajów lub wysp na Pacyfiku	1 (6)
Waga (kg), mediana (zakres)		73 (55–115)
Wysokość (cm), mediana (zakres)		163 (150–173)
BMI (kg/m^2), mediana (zakres)		26 (21–43)
Pierwotne umiejscowienie guza, n (%)	**Jajnik**	15 (88)
	Otrzewna	1 (6)
	Jajowód	1 (6)
Czas od diagnozy w latach (zakres)		NA
Stan ogólny w skali ECOG, n (%):	**0**	12 (71)
	1	5 (29)
stopień zaawansowania w skali FIGO^	**0, I, II**	0
	III	0
	IIIA	1 (6)
	IIIB	1 (6)
	IIIC	12 (71)
	IV	3 (18)
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)	**1-3**	5 (29)
	>3	12 (71)
Liczba wcześniejszych PLT-CTH, n (%)	**1-3**	14 (82)
	>3	3 (18)
Przebyta radioterapia, n (%)		2 (12)
Czas od ostatniego kursu PLT-CTH, mediana (zakres), dni		NA

Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	300 mg niraparybu, po 7 dniach 2-ga dawka
Sposób podawania leku	doustnie
Okres leczenia	14 dni

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy*	**Definicja**	**Sposób przedstawienia wyników w analizie**
Bezpieczeństwo	W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły:zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE), ciężkie TEAE, TEAE w stopniu ciężkości ≥3, TEAE związane z zastosowanym leczeniem, TEAE związane z zastosowanym leczeniem w stopniu ciężkości ≥3, TEAE prowadzące do zgonu, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	n (%)

*W ramach niniejszej analizy brano pod uwagę tylko punkty końcowe związane z bezpieczeństwem; ^*FIGO International Federation of Gynecology and Obstetrics*

.

11.5. Analiza skuteczności klinicznej w ogólnej populacji pacjentów na podstawie badania *NOVA*

W tabeli poniżej zestawiono wyniki dla porównania niraparybu z placebo w ogólnej populacji pacjentów (tj. łącznie *gBRCAmut* oraz *non-gBRCAmut*) na podstawie badania *NOVA*

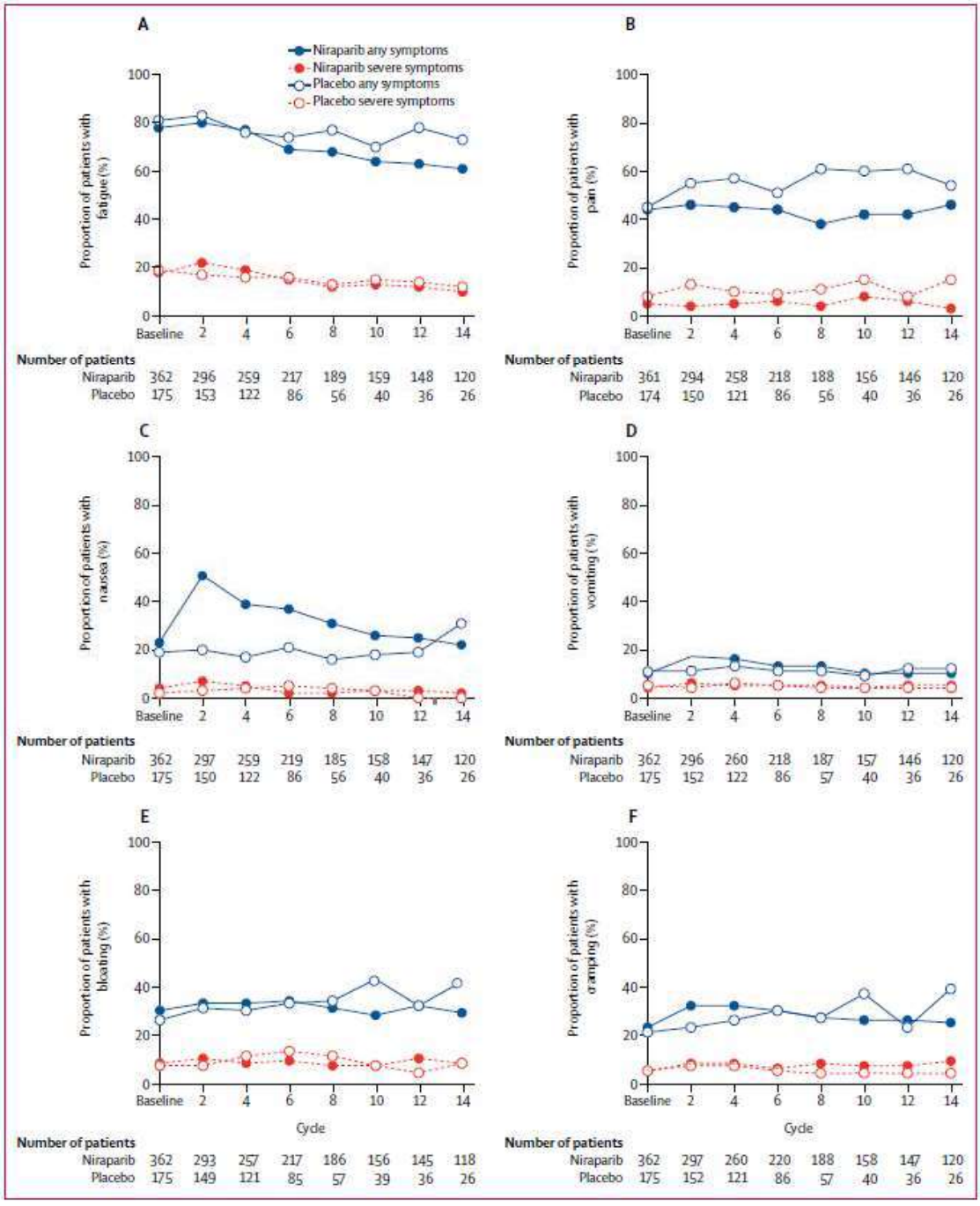
Tabela 63. Analiza skuteczności w populacji ogółem; NIR vs PL (*NOVA*)

Punkt końcowy		I	N	n (%)	Wskaźnik zdarzeń; n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]^	HR (95% CI); p
Przeżycie bez progresji choroby (PFS) [niezależny przegląd radiologiczny]		NIR	372	188 (50,2)*	184 (49,5)	11,3 (9,6; 13,5)	6,6	0,38 (0,30; 0,49); p<0,0001
		PL	181	49 (27,1)*	132 (72,9)	4,7 (3,8; 5,6)		
Przeżycie całkowite (OS), dane niedojrzałe		NIR	372	-	-	-	-	0,73 (0,48; 1,12); p=0,1545
		PL	181	-	-	-		
Zgony		NIR	372	60 (16,1)	-	-	-	-
		PL	181	35 (19,3)	-	-		
Punkt końcowy		**I**	**N**	**Funkcja przeżycia (95% CI)**				
Funkcja rozkładu przeżycia	6-miesięczne	NIR	372	0,69 (0,64; 0,74)				
		PL	181	0,38 (0,31; 0,46)				
	12-miesięczne	NIR	372	0,49 (0,43; 0,55)				
		PL	181	0,15 (0,09; 0,21)				
	18-miesięczne	NIR	372	0,38 (0,32; 0,44)				
		PL	181	0,13 (0,08; 0,20)				
	24-miesięczne	NIR	372	0,33 (0,27; 0,40)				
		PL	181	0,13 (0,08; 0,20)				

Punkt końcowy	I	N	n (%)*	Wskaźnik zdarzeń; n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]^	HR (95% CI); p
Czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST)	**NIR**	372	176 (47,3)	196 (52,7)	14,6 (12,5; 17,4)	7,1	0,46 (0,37; 0,58); p<0,0001
	PL	181	51 (28,2)	130 (71,8)	7,5 (6,6; 8,7)		
Okres bez chemioterapii (CFI)	**NIR**	372	188 (50,5)	184 (49,5)	15,2 (13,7; 18,3)	6,2	0,40 (0,32; 0,51); p<0,0001
	PL	181	58 (32,0)	123 (68,0)	9,0 (7,7; 10,1)		
Przeżycie bez progresji choroby po pierwszej kolejnej terapii (PFS2)	**NIR**	372	231 (62,1)	141 (37,9)	21,0 (19,3; 25,9)	4,9	0,61 (0,46; 0,80); p=0,0004
	PL	181	100 (55,2)	81 (44,8)	16,1 (14,2; 20,5)		
Okres pomiędzy PFS2-PFS	**NIR**	372	-	-	-	9,0	1,02 (0,76; 1,35); p=0,9183
	PL	181	-	-	-	10,3	

**Censored observations*; ^Obliczono na podstawie dostępnych danych

Rysunek 1. Poszczególne objawy wg FOSI w populacji ogółem; NIR vs PL (*NOVA*)

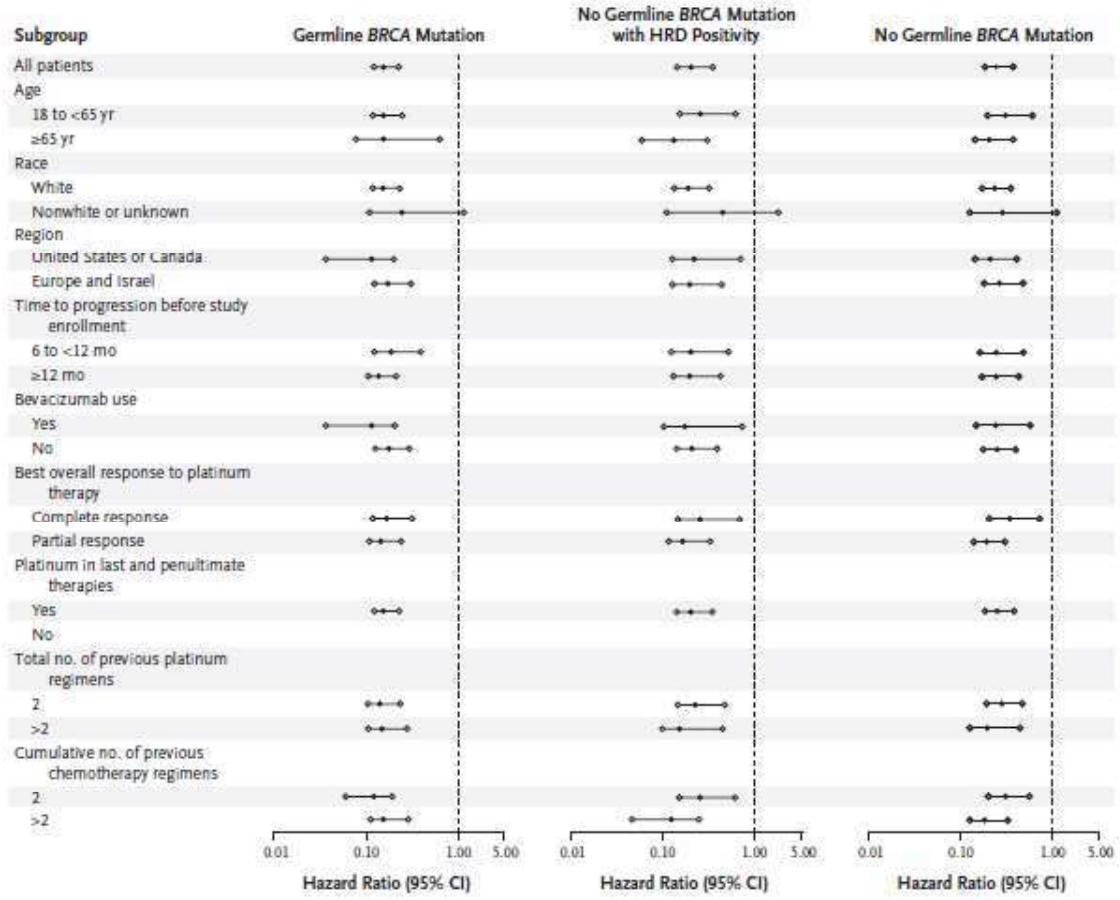


W ogólnej populacji pacjentów w trakcie leczenia niraparybem wszystkie objawy, z wyjątkiem nudności, pozostawały stabilne lub następowała poprawa w ich zakresie w czasie trwania badania. Odsetek pacjentów odczuwających brak energii lub zmęczenia zmniejszał się z upływem czasu w stosunku do wartości wyjściowej w ramieniu niraparybu. Ponadto wyższy odsetek pacjentek na ramieniu placebo zgłaszał ból w porównaniu z ramieniem niraparybu.

Podczas drugiego cyklu nastąpił wzrost odsetka pacjentów, u których wystąpiły nudności. Jednakże następnie odsetek pacjentów, u których występowały nudności podczas leczenia niraparybem zmniejszał się, osiągając wartości zbliżone do wartości wyjściowych. Natomiast w przypadku pacjentów otrzymujących placebo, częstość występowania nudności w czasie trwania badania wynosiła ok. 20%.

11.6. Przeżycie wolne od progresji w podgrupach

Rysunek 2. Przeżycie wolne od progresji w podgrupach w populacji *gBRCAmut, non-gBRCAmut + HRDpos; non-gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*)



W przypadku analizy tego punktu końcowego zidentyfikowano również dane dla populacji *HRDneg*. Ponadto w dostępnych materiałach konferencyjnych [23] udostępniono wyniki dotyczące prawdopodobieństwa PFS w subpopulacji *HRDneg* dla 12, 18 i 24 miesięcy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64. Skuteczność: przeżycie bez progresji choroby w subpopulacji *HRDneg*; NIR vs PL (*NOVA*)

Populacja	I	N	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]*	HR (95% CI); wartość p
Ocena IRC#					
HRDneg	**NIR**	92	6,9	3,1	0,58 (0,36; 0,92) p=0,02**
	PL	42	3,8		

Prawdopodobieństwo PFS (95% CI)¥ w populacji *HRDneg*			
12 miesięcy±	**NIR**		0,27 (0,17; 0,39)
	PL		0,07 (0,01; 0,19)
18 miesięcy±	**NIR**	92	0,19 (0,10; 0,31)
	PL	42	0,07 (0,01; 0,19)
24 miesięcy±	**NIR**	92	0,19 (0,10; 0,31)
	PL	42	0,07 (0,01; 0,19)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; #IRC - ocena Niezależnego Komitetu Oceniającego (*Independent Review Committee*); ±Dane zaczerpnięte z materiałów konferencyjnych *Matulonis 2017* [23]; ¥Do oszacowania prawdopodobieństwa PFS zastosowano metodę Kaplana-Meiera; wyniki przedstawiono po 12, 18 i 24 miesiącach od randomizacji, czyli około 18, 24 i 30 miesięcy zastsowanej chemioterapii; **Różnica NIR vs PL istotna statystycznie (p<0,05)

W podgrupie pacjentek z *HRDneg* czas trwania przeżycia bez progresji choroby w ocenie przeprowadzonej przez IRC był istotnie statystycznie dłuższy w grupie chorych leczonych niraparybem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Wartość p wynosiła odpowiednio p=0,02.

11.7. Wyniki wyszukiwania publikacji: OLP vs PL

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją, porównujące leczenie podtrzymujące olaparybem w monoterapii (OLP) do postępowania polegającego na obserwacji pacjentek, bez aktywnego leczenia podtrzymującego i podawaniu placebo (PL), u dorosłych pacjentek z rozpoznaniem platynowrażliwego nawrotowego surowiczego raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, z mutacją w genach *BRCA*, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny: *STUDY 19*.

Wyniki badania *STUDY 19* zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych publikacji (*Ledermann 2012* [29], *Ledermann 2014* [28], *Ledermann 2016a* [30], *Ledermann 2016b* [31] oraz *Friedlander 2018* [32]).

Odnaleziono również dane w źródłach nieopublikowanych: w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [34]. Korzystano również z dostępnego *online* protokołu badania jako materiału dodatkowego do badania *STUDY 19* [35] oraz z dostępnego online raportu EMA [33].

W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane ze źródeł dodatkowych – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. W przypadku korzystania z danych innych niż dane z publikacji oznaczono je odpowiednio.

Całość populacji badania stanowiły chore z opisanym rozpoznaniem, o różnym statusie genu *BRCA*; chore z *BRCAmut* stanowiły subpopulację wyodrębnioną zgodnie z protokołem badania [35].

Kryteria kwalifikacji do badania *STUDY 19* spełniło 265 chorych (136 vs 129 rozlosowano do grup, odpowiednio, OLP i PL), z czego status genu *BRCA* określono w przypadku 254 (96%) pacjentek. W przypadku 165 (62%) chorych poddanych randomizacji możliwe było dokonanie oceny występowania zarówno mutacji germinalnych jak i somatycznych. Kryteria włączenia do subpopulacji *BRCAmut* spełniło 136 pacjentek (53% chorych włączonych do badania; odpowiednio 74 vs 62 w grupach OLP i PL), z czego 92 (68% grupy *BRCAmut*) były nosicielkami mutacji w genie *BRCA1*, 43 (32% grupy *BRCAmut*) – w genie *BRCA2,* a u jednej chorej wykryto mutacje w obu genach.

Metodologicznie badanie *STUDY 19* było wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniem z randomizacją, przeprowadzonym w schemacie grup równoległych, w celu wykazania przewagi olaparybu nad interwencją kontrolną (*superiority trial*). Randomizację każdej pacjentki przeprowadzano w okresie 8 tygodni następującym

po podaniu ostatniej dawki chemioterapii z udziałem pochodnej platyny, bezpośrednio poprzedzającej ocenianą interwencję.

Leczenie w badaniu *STUDY 19* było prowadzone do obiektywnej progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Po podaniu ostatniej dawki olaparybu lub placebo obserwacja była prowadzona przez kolejne 30 dni, a w przypadku wystąpienia niepożądanych zdarzeń w tym okresie obserwacja była kontynuowana dopóki było to medycznie uzasadnione.

Zmiana grupy w trakcie badania *STUDY 19* (*crossing-over*) nie była dozwolona, ponadto odnotowywano informacje na temat leczenia uczestniczek badania inhibitorami PARP poza badaniem [35].

Analiza wyników względem stanu genu *BRCA* została zdefiniowana protokołem badania, a status *BRCA* został określony, prospektywnie lub retrospektywnie, u prawie wszystkich (96%) uczestniczek badania poddanych randomizacji. Stratyfikacja zastosowana w badaniu obejmowała m.in. czynnik pochodzenia etnicznego, co zapewniało równomierne rozłożenie pacjentek o pochodzeniu żydowskim - związanym ze znanym, znacznie podwyższonym ryzykiem występowania patogenicznych mutacji w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2.*

Szczegółowa charakterystyka badania *STUDY 19* znajduje się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 11.4).

11.8. Skuteczność kliniczna: OLP vs PL

W ocenie skuteczności klinicznej olaparybu w badaniu *STUDY 19* do analizy włączono dane odnoszące się do populacji pacjentek *BRCAmut*. Dodatkowo dla punktu końcowego: przeżycie bez progresji choroby zidentyfikowano dane dla populacji pacjentek *gBRCAmut*.

Należy podkreślić, że przedstawiono ocenę tylko tych punktów końcowych, dla których było możliwe wykonanie porównania pośredniego niraparybu z olaparybem.

Brano pod uwagę jedynie te punkty, które były zbieżne z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniu po stronie ocenianej interwencji, w analizie skuteczności klinicznej dla olaparybu brano pod uwagę oraz oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie bez progresji choroby (PFS);
- całkowite przeżycie (OS);
- czas do pierwszej kolejnej terapii (TFST).

W badaniu *STUDY 19* pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (PFS). Ocena była dokonywana przez badacza w danym ośrodku (ocena prospektywna – pierwszorzędowy punkt końcowy.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w Załączniku: „*Charakterystyka badań włączonych do przeglądu*" (Rozdział 11.4).

11.8.1. Przeżycie bez progresji choroby

W niniejszej analizie dla badania *STUDY 19* analizę przeżycia bez progresji choroby (PFS) wykonano gdy spełnione zostało kryterium dojrzałości danych określone protokołem, w przedstawiono dla punktu odcięcia 30 czerwca 2010 roku. Przeciętny czas obserwacji pacjentek (mediana) wynosił w tym momencie 5,6 miesiąca (IQR: 4,5; 8,7).

W analizie pierwszorzędowej oceny progresji choroby dokonywał badacz w każdym ośrodku, ponadto kontrolna analiza została wykonana centralnie, przez niezależnego od ośrodków, zaślepionego oceniającego

(ang. *blinded independent central review*) oraz z zastosowaniem testu *log-rank* (ze stratyfikacją czynników ryzyka). Przedstawiono wyniki populacji *gBRCAmut* oraz *BRCAmut*. Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 65. Skuteczność: przeżycie bez progresji choroby w populacji *gBRCAmut* oraz *BRCAmut*; OLP vs PL (*STUDY 19*)

Populacja	Interwencja	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]	HR (95% CI); p
Ocena pierwszorzędowa (badacz w ośrodku)						
gBRCAmut^	**OLP**	53	17 (32,1)	bd	bd	0,17 (0,09; 0,31); p<0,00001*
	PL	43	33 (76,7)	bd		
BRCAmut^	**OLP**	74	26 (35)	11,2 (8,3; n.d.)	6,9	0,18 (0,10; 0,31); p<0,00001*
	PL	62	46 (74)	4,3 (3,0; 5,4)		

*Różnica OLP vs PL istotna statystycznie (p<0,05); ^Dane pochodzą z dokumentu EMA

Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z *gBRCAmut* olaparybu zamiast placebo pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu z powodu raka jajnika o 83%.

Istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji obserwowano również w populacji *BRCAmut* – redukcja ryzyka progresji o 82%, przy wydłużeniu mediany czasu do progresji o 6,9 miesięcy.

11.8.2. Przeżycie całkowite

W niniejszej analizie w przypadku oceny przeżycia calkowitego w badaniu *STUDY 19* uwzględniono datę odcięcia 26 listopada 2012 roku. Przeciętny czas obserwacji pacjentek (mediana) wynosił w tym momencie 37,3 miesiąca (IQR: 34,7; 40,2). Ze względu na umiarkowany poziom dojrzałości danych (52% w populacji *BRCAmut*) analiza OS jest analizą *interim.*

Zidentyfikowano również dane dotyczące przeżycia całkowitego dla daty odcięcia 30 września 2015 roku. Przeciętny okres obserwacji pacjentek wynosił wówczas 71,0 miesiąca (IQR: 67,8; 72,9). Poziom dojrzałości danych wynosi 70% w populacji *BRCAmut*. Jednakże mediana okresu obserwacji w tym przypadku nie jest zbieżna z medianą okresu obserwacji dla niraparybu. W zwiazku z czym dane dla całkowitego przeżycia dla okresu obserwacji wynoszącego 71,0 miesiąca nie zostaną wykorzystane w porównananiu pośrednim.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66. Skuteczność: przeżycie całkowite w populacji *BRCAmut;* OLP vs PL (*STUDY 19*)

Punkt końcowy	I	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	Róznica median [mies.]	HR (95% CI)	Wartość p
Mediana okresu obserwacji: 37,7 mies. (IQR: 34,7; 40,2), data *cut-off*: 26 listopada 2012							
OS	**OLP**	74	37 (50)	34,9 (29,2; NE)	3,0	0,73 (0,45; 1,17)	p=0,19
	PL	62	34 (55)	31,9 (23,1; 40,7)			
Mediana okresu obserwacji: 71,0 mies. (IQR: 67,8; 72,9), data *cut-off*: 30 września 2015							
OS	**OLP**	74	-	34,9 (29,2; 54,6)	4,7	0,62 (0,41; 0,94)	p=0,025
	PL	62	-	30,2 (23,1; 40,7)			
Zgony	**OLP**	74	47 (64)	-	-	-	-
	PL	62	48 (77)	-	-	-	-

W badaniu *STUDY 19* dla daty odcięcia 26 listopada 2012 roku obserwowano niewielką redukcję ryzyka zgonu u chorych leczonych olaparybem względem grupy kontrolnej o 27% w populacji *BRCAmut*. Mediana czasu przeżycia całkowitego uległa wydłużeniu o odpowiednio 3 miesiące. Wynik nie był istotny statystycznie.

11.8.3. Czas do pierwszej kolejnej terapii

W badaniu *STUDY 19* czas do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (TFST) analizowano retrospektywnie, w populacji pacjentek, które przyjęły co najmniej jedną dawkę leku.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 67. Skuteczność: TFST w populacji *BRCAmut;* OLP vs PL (*STUDY 19*)

Punkt końcowy	I	N	n (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	Różnica median [mies.]*	HR (95% CI); wartość p
TFST	**OLP**	74	46 (62)	15,6 (12,3; 28,2)	9,4	0,33 (0,22; 0,50); p<0,0001^
	PL	62	54 (87)	6,2 (5,3; 9,2)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; * Różnica OLP vs PLC istotna statystycznie (p<0,05)

Zastosowanie w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z *BRCAmut* olaparybu zamiast placebo pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka konieczności podjęcia pierwszej kolejnej linii terapii raka jajnika o 67%; możliwość odroczenia pierwszej kolejnej terapii o przeciętnie 9,4 miesiąca.

11.9. Bezpieczeństwo: OLP vs PL

W badaniu *NOVA* uwzględnionym po stronie ocenianej interwencji ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji ogółem. W związku z powyższym w przypadku badania *STUDY 19* do analizy włączono dane z zakresu bezpieczeństwa odnoszące się do ogólnej populacji pacjentek.

Należy podkreślić, że w badaniu zakwalifikowanym do porównania pośredniego poszukiwano i analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji oraz okresu obserwacji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniu włączonym do bezpośredniego porównania ocenianej interwencji (NIR) z PL. Charakterystyka punktów końcowych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim znajduje się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 11.4).

11.9.1. Przerwanie leczenia

Dane dotyczące przerwania leczenia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 68. Przerwanie leczenia ogółem, z powodu AEs oraz z powodu progresji choroby w populacji ogółem; OLP vs PL (*STUDY 19*)

Punkt końcowy		I	N	n (%)*	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Przerwanie leczenia	*Ogółem*	OLP	136	68 (50)	0,20 (0,11; 0,35)	3 (3; 5)	<0,001
		PL	128	107 (83,6)			
	Z powodu AEs	OLP	136	3 (2,2)	1,42 (0,23; 8,65)	-	0,703
		PL	128	2 (1,6)			
	Z powodu progresji choroby	OLP	136	54 (39,7)	0,25 (0,15; 0,42)	4 (3; 5)	<0,001
		PL	128	93 (72,7)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

11.9.2. Zdarzenia niepożądane

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 69. Zdarzenia niepożądane w populacji ogółem; OLP vs PL (*STUDY 19*)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
AEs ogółem	OLP	136	132 (97)	2,50 (0,75; 8,32)	-	0,136
	PL	128	119 (93)			
AEs związane z leczeniem	OLP	136	121 (89)	3,04 (1,57; 5,89)	7 (4; 15)	0,001
	PL	128	93 (73)			
Ciężkie AEs ogółem	OLP	136	25 (18)	2,40 (1,13; 5,10)	11 (6; 68)	0,023
	PL	128	11 (9)			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

11.9.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w jakimkolwiek stopniu nasilenia u co najmniej 10% pacjentów oraz w stopniu ≥3 u co najmniej 3% pacjentów w jednej z grup badania.

Tabela 70. Poszczególne zdarzenia niepożądane w populacji ogółem; OLP vs PL (*STUDY 19*)

Punkt końcowy		I	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p
Nudności	***1-4 stopień***	**OLP**	136	96 (71)	4,28 (2,55; 7,17)	3 (3; 5)	<0,001
		PL	128	46 (36)			
	≥3 stopień	**OLP**	136	3 (2)	6,98 (0,34; 141,89)	-	0,206
		PL	128	0 (0)			
Zmęczenie	***1-4 stopień***	**OLP**	136	71 (52)	1,70 (1,04; 2,78)	8 (5; 89)	0,033
		PL	128	50 (39)			
	≥3 stopień	**OLP**	136	10 (7)	2,46 (0,75; 8,05)	-	0,137
		PL	128	4 (3)			
Anemia	***1-4 stopień***	**OLP**	136	29 (21)	4,68 (1,97; 11,13)	7 (5; 13)	<0,001
		PL	128	7 (5)			
	≥3 stopień	**OLP**	136	7 (5)	6,89 (0,84; 56,82)	-	0,073
		PL	128	1 (<1)			
Zaparcia	***1-4 stopień***	**OLP**	136	28 (21)	2,11 (1,06; 4,22)	11 (6; 129)	0,035
		PL	128	14 (11)			
	≥3 stopień	**OLP**	136	0	-	-	-
		PL	128	0			
Wymioty	***1-4 stopień***	**OLP**	136	46 (34)	3,12 (1,69; 5,76)	6 (4; 11)	<0,001
		PL	128	18 (14)			
	≥3 stopień	**OLP**	136	3 (2)	2,86 (0,29; 27,90)	-	0,365
		PL	128	1 (<1)			
Neutropenia	***1-4 stopień***	**OLP**	136	7 (5)	1,33 (0,41; 4,32)	-	0,630
		PL	128	5 (4)			
	≥3 stopień	**OLP**	136	5 (4)	4,85 (0,56; 42,07)	-	0,152
		PL	128	1 (<1)			
Ból głowy	***1-4 stopień***	**OLP**	136	28 (21)	1,81 (0,93; 3,54)	-	0,081
		PL	128	16 (13)			
	≥3 stopień	**OLP**	136	0 (0)	0,32 (0,01; 7,78)	-	0,487
		PL	128	1 (<1)			
Zmniejszenie apetytu	***1-4 stopień***	**OLP**	136	28 (21)	1,69 (0,88; 3,27)	-	0,117
		PL	128	17 (13)			
	≥3 stopień	**OLP**	136	0	-	-	-
		PL	128	0			
Ból brzucha	***1-4 stopień***	**OLP**	136	34 (25)		-	

Punkt końcowy		I	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p
		PL	128	34 (27)	0,92 (0,53; 1,60)		0,772
	≥3 stopień	**OLP**	136	3 (2)			
		PL	128	4 (3)			
Biegunka	***1-4 stopień***	**OLP**	136	37 (27)	1,17 (0,67; 2,03)	-	0,579
		PL	128	31 (24)			
	≥3 stopień	**OLP**	136	3 (2)	0,94 (0,19; 4,74)	-	0,940
		PL	128	3 (2)			
Zawroty głowy	***1-4 stopień***	**OLP**	136	18 (13)	2,02 (0,87; 4,67)	-	0,102
		PL	128	9 (7)			
	≥3 stopień	**OLP**	136	0	-	-	-
		PL	128	0			
Astenia	***1-4 stopień***	**OLP**	136	19 (14)	1,57 (0,73; 3,38)	-	0,249
		PL	128	12 (9)			
Kaszel	***1-4 stopień***	**OLP**	136	24 (18)	1,90 (0,92; 3,91)	-	0,083
		PL	128	13 (10)			
	≥3 stopień	**OLP**	136	0	-	-	-
		PL	128	0			
Ból pleców	***1-4 stopień***	**OLP**	136	22 (16)	1,57 (0,77; 3,22)	-	0,218
		PL	128	14 (11)			
	≥3 stopień	**OLP**	136	3 (2)	6,98 (0,34; 141,89)	-	0,206
		PL	128	0			
Ból stawów	***1-4 stopień***	**OLP**	136	23 (17)	1,24 (0,64; 2,43)	-	0,523
		PL	128	18 (14)			
	≥3 stopień	**OLP**	136	1 (<1)	2,96 (0,12; 75,88)	-	0,512
		PL	128	0			
Niestrawność	***1-4 stopień***	**OLP**	136	24 (18)	2,28 (1,07; 4,87)	12 (6; 123)	0,033
		PL	128	11 (9)			
	≥3 stopień	**OLP**	136	0	-	-	-
		PL	128	0			
Zapalenie nosogardzieli	***1-4 stopień***	**OLP**	136	20 (15)	1,40 (0,68; 2,91)	-	0,362
		PL	128	14 (11)			
	≥3 stopień	**OLP**	136	0	-	-	-
		PL	128	0			

Punkt końcowy		I	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p
Zaburzenia smaku	*1-4 stopień*	**OLP**	136	22 (16)	2,89 (1,24; 6,76)	11 (6; 45)	0,014
		PL	128	8 (6)			
	≥3 stopień	**OLP**	136	0	-	-	-
		PL	128	0			
Wzdęcia	*1-4 stopień*	**OLP**	136	17 (13)	1,52 (0,68; 3,38)	-	0,305
		PL	128	11 (9)			
	≥3 stopień	**OLP**	136	0	-	-	-
		PL	128	0			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

11.10. Schemat modyfikacji/redukcji dawki

W badaniu *NOVA* przerwanie i/lub zmniejszenie dawki można było wprowadzić w dowolnym momencie z powodu wystąpienia toksyczności o jakimkolwiek stopniu nasilenia, która była nieakceptowana przez pacjenta.

W przypadku zmniejszenia toksyczności do poziomu wyjściowego lub ≤1 stopnia w ciągu 28 dni, pacjent mógł wznowić leczenie niraparybem lub placebo, z odpowiednio dostosowaną dawką, jeśli profilaktyka była niemożliwa do zastosowania. Jeśli zdarzenie wystąpiło ponownie w podobnym lub gorszym stopniu, leczenie zostało ponownie przerwane, a po ustąpieniu zdarzenia, musiała zostać wprowadzona kolejna redukcja dawki. Dopuszczalne były nie więcej niż 2 zmniejszenia dawki.

Jeśli przerwa w leczeniu (28 dni) i redukcje dawki (2 redukcje dawki, do dawki minimalnej wynoszącej 100 mg raz dziennie) nie pozwalały na złagodzenie zdarzeń niepożądanych, pacjent przerywał leczenie niraparybem lub placebo.

W poniższej tabeli przedstawiono schemat redukcji dawki w przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej w badaniu *NOVA*.

Tabela 71. Schemat redukcji dawki w przypadku toksyczności niehematologicznej (*NOVA*)

Badanie	Zdarzenie*	Dawka ^
NOVA	Początkowa dawka	300 mg raz dziennie
	Pierwsze zmniejszenie dawki w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych/zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w 3. lub 4. stopniu NCI-CTCAE, jeśli profilaktyka jest niemożliwa do stosowania	200 mg raz dziennie
	Drugie zmniejszenie dawki w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych/zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w 3. lub 4. stopniu NCI-CTCAE, jeśli profilaktyka jest niemożliwa do stosowania	100 mg raz dziennie

Badanie	Zdarzenie*	Dawka ^
	Dalsze występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych/zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w 3. lub 4. stopniu NCI-CTCAE ≥28 dni	Przerwanie podawania badanego leku

*Przerwanie i/lub redukcja dawki może być wprowadzona w dowolnym momencie dla każdego stopnia toksyczności uznanego przez pacjenta za nie do zaakceptowania; ^Dawki nie należy zmniejszać poniżej 100 mg raz dziennie

Jeżeli w dowolnym momencie badania konieczne było przerwanie lub modyfikacja dawki ze względu na wystąpienie toksyczności hematologicznej, wykonywana były cotygodniowa pełna morfologia krwi przez kolejne 4 tygodnie, do momentu wyrównania AE do określonego poziomu, następnie pełną morfologię krwi wykonywano co 4 tygodnie. Jeśli przerwa w leczeniu (28 dni) i redukcje dawki (2 redukcje dawki, do dawki minimalnej wynoszącej 100 mg raz dziennie) nie pozwalały na przywrócenie określonych poziomów poszczególnych parametrów w zakresie toksyczności hematologicznej, pacjent przerywał leczenie niraparybem lub placebo.

W poniższej tabeli przedstawiono schemat modyfikacji/redukcji dawki w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej w badaniu *NOVA*.

Tabela 72. Schemat modyfikacji/redukcji dawki w przypadku toksyczności hematologicznej (*NOVA*)

Badanie	Zdarzenie/epizod	Modyfikacja
NOVA	Liczba płytek krwi: 75 000 - 99 999/µL (stopień 1)	Należy przerwać leczenie badanymi lekami, do momentu gdy liczba płytek krwi będzie wynosić ≥100 000/µl, z cotygodniowym wykonywaniem morfologii krwi, do momentu wystąpienia poprawy. Wznowienie leczenia: w tej samej dawce lub mniejszej dawce w zależności od oceny klinicznej.
	Drugi epizod wystąpienia liczby płytek krwi: 75 000 - 99 999/µL (stopień 1)	Należy przerwać leczenie badanymi lekami, do momentu gdy liczba płytek krwi będzie wynosić ≥100 000/µl, z cotygodniowym wykonywaniem morfologii krwi, do momentu wystąpienia poprawy. Wznowienie leczenia: w zmniejszonej dawce.
	Liczba płytek krwi <75 000/µl (stopień 2 lub wyższy)	Należy przerwać leczenie badanymi lekami, do momentu gdy liczba płytek krwi będzie wynosić ≥100 000/µl, z cotygodniowym wykonywaniem morfologii krwi, do momentu wystąpienia poprawy. Wznowienie leczenia: w zmniejszonej dawce.
	Liczba neutrofili <1000/µl (≥3 stopień)	Należy przerwać leczenie badanymi lekami, do czasu gdy liczba neutrofili będzie wynosić ≥1500/µl, z cotygodniowym wykonywaniem morfologii krwi, do momentu wystąpienia poprawy. Wznowienie leczenia: w zmniejszonej dawce.
	Stężenie hemoglobiny <8 g/dL (≥3 stopień)	Należy przerwać leczenie badanymi, do czasu gdy stężenie hemoglobiny będzie wynosić ≥9 g/dl, z cotygodniowym wykonywaniem morfologii krwi, do momentu wystąpienia poprawy. Wznowienie leczenia: w zmniejszonej dawce.

11.11. Wpływ modyfikacji dawkowania na TEAEs ≥3 stopnia

W poniższej tabeli przedstawiono wpływ modyfikacji dawkowania na TEAEs ≥3 stopnia po 3 cyklu leczenia (aż do zakończenia leczenia).

Tabela 73. Wpływ modyfikacji dawkowania na TEAE ≥3 stopnia (*NOVA*)

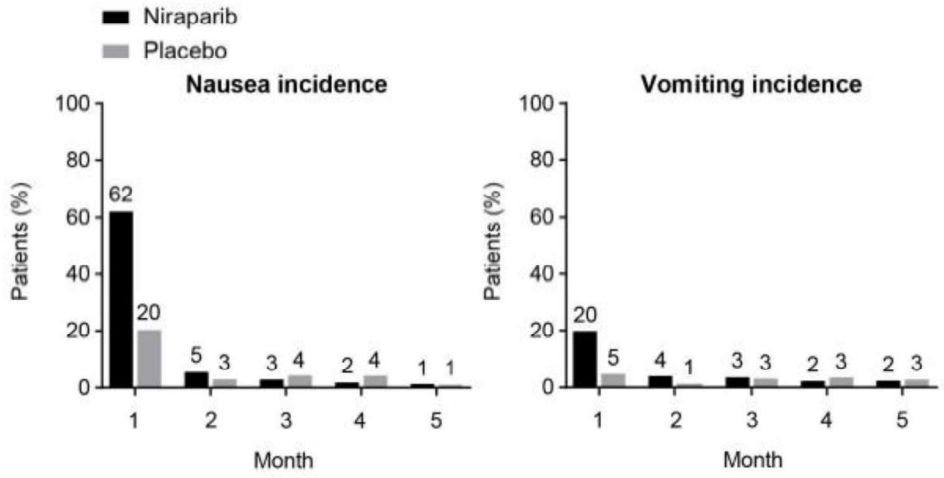
Badanie	AE, n (%)	Dawka NIR		
		300 mg (N=82)	200 mg (N=138)	100 mg (N=77)
NOVA	**Anemia^**	19 (23,2)	25 (18,1)	6 (7,8)
	Trombocytopenia*	1 (1,2)	3 (2,2)	3 (3,9)
	Neutropenia&	4 (4,9)	4 (2,9)	0
	Zmęczenie¥	5 (6,1)	4 (2,9)	0

^Zdarzenia anemii: anemia oraz zmniejszenie poziomu hemoglobiny; *Zdarzenia trombocytopenii: trombocytopenia oraz zmniejszenie liczby płytek krwi; &Zdarzenia związane z neutropenią: neutropenia, zmniejszenie liczby neutrofili oraz neutropenia z gorączką; ¥Zdarzenia zmęczenia: zmęczenie, złe samopoczucie, letarg

11.12. Częstość występowania poszczególnych AEs w ciągu pierwszych 5 miesięcy leczenia

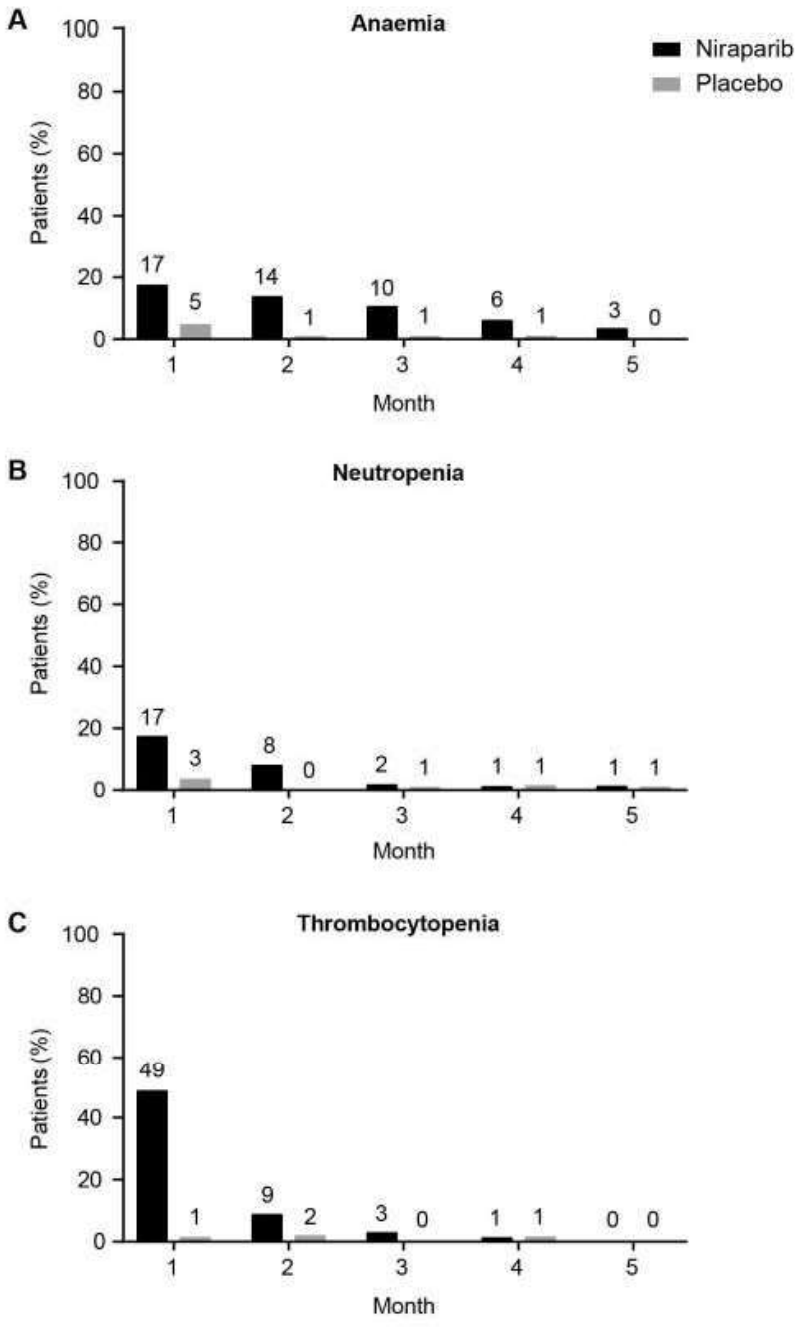
Na poniższych wykresach przedstawiono częstość występowania nudności i wymiotów w ciągu pierwszych 5 miesięcy leczenia zaraportowanych w badaniu *NOVA*.

Rysunek 3. Częstość występowania nudności i wymiotów w ciągu pierwszych 5 miesięcy leczenia w ogólnej populacji pacjentów; NIR vs PL (*NOVA*)



Na poniższych wykresach przedstawiono częstość występowania anemii, neutropenii oraz trombocytopenii w ciągu pierwszych 5 miesięcy leczenia zaraportowanych w badaniu *NOVA*.

Rysunek 4. Częstość występowania anemii, neutropenii oraz trombocytopenii w ciągu pierwszych 5 miesięcy leczenia w ogólnej populacji pacjentów; NIR vs PL (NOVA)



11.13. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

Tabela 74. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych

ClinicalTrials.gov				
Na stronie *ClinicalTrials.gov* odnaleziono łącznie 87 rekordów dla wyszukiwania *„niraparib OR Zejula*". Charakterystykę analizowanych badań przedstawiono poniżej.				
ID badania	**Rodzaj badania**	**Status**	**Porównanie**	**Komentarz**
NCT02655016	RCT, podwójnie zaślepione, III fazy	Trwające, brak rekrutacji	NIR vs Placebo (N=620 pts.)	Nieopublikowane badanie *PRIMA* (brak wyników; nieadekwatna populacja)
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02655016			
NCT03709316	RCT, podwójnie zaślepione, III fazy	Trwające, w trakcie rekrutacji	NIR vs Placebo (N=381 pts.)	Badanie nieopublikowane (brak wyników)
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03709316			
NCT01847274	RCT, podwójnie zaślepione, III fazy	Trwające (dostępne wyniki)	NIR vs PL (N=553 pts.)	Badanie *NOVA* (badanie opublikowane), **Włączone do raportu**
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01847274			
NCT03705156	RCT, podwójnie zaślepione, III fazy	Trwające, w trakcie rekrutacji	NIR vs PL (N=240 pts.)	Badanie nieopublikowane (brak wyników)
	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705156			
Clinicaltrialsregister.eu				
Na stronie Clinicaltrialsregister.eu odnaleziono łącznie 19 rekordów dla hasła *„niraparib OR Zejula"*. Charakterystykę analizowanych badań przedstawiono poniżej.				
EudraCT Number	**Rodzaj badania**	**Status**	**Porównanie**	**Komentarz**
2013-000685-11	RCT, podwójnie zaślepione	Trwające	NIR vs PL	Badanie NOVA (badanie opublikowane) **Włączone do raportu**
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000685-11/PL			
2015-000952-11	RCT, podwójnie zaślepione	Trwające	NIR vs PL	Nieopublikowane badanie PRIMA (brak wyników; nieadekwatna populacja)
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-000952-11/PL			

Data wyszukiwania: 25.03.2020 r.

11.14. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

11.14.1. Ocena wg *Cochrane Collaboration*

Tabela 75. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań *NOVA oraz STUDY 19* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias*"

Badania		***NOVA***	***STUDY 19***
Domena	**Źródło błędu**	**Ryzyko błędu**	
Selection bias	**Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (*allocation sequence*)**	Niskie (+)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (*allocation concealment*)	Niskie (+)	Niskie (+)
Performance bias	**Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji**	Niskie (+)	Niskie (+)
Detection bias	**Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników**	Niskie (+)	Niskie (+)
Attrition bias	**Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)**	Niskie (+)	Niskie (+)
Reporting bias	**Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)**	Niskie (+)	Niskie (+)
Other bias	**Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej**	Niskie (+)	Niskie (+)

11.14.2. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 76. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 77. Ocena badań obserwacyjnych w skali NICE (*QUADRA, Gallagher 2019*)

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	*QUADRA (Moore 2019)*	*Gallagher 2019*
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?	1	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1	1
Wynik MAX	8	5

11.14.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2

Tabela 78. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [10]

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?				
Jeśli TAK: ☐ Populacja ☐ Interwencja ☐ Komparator ☐ Punkty końcowe ☐ Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)				
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori" przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?				

Jeśli CZĘSCIOWO TAK:

Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych:

- ☐ **pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć**
- ☐ **strategię wyszukiwania**
- ☐ **kryteria włączenia/wykluczenia**
- ☐ **ocena ryzyka błędu systematycznego**

Jeśli TAK:

Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane:

- ☐ **plan metaanalizy/syntezy** *oraz*
- ☐ **plan badania przyczyn heterogeniczności**
- ☐ **wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu**

3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?			

Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych:

- ☐ **wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT**
- ☐ *lub* **wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT)**
- ☐ *lub* **wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT**

4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):

- ☐ **przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego)**
- ☐ **podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania**
- ☐ **wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)**

Jeśli TAK:

Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe:

- ☐ **przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych**
- ☐ **przeszukano rejestry badań/prób klinicznych**
- ☐ **zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie**
- ☐ **przeszukano szarą literaturę w danym temacie**
- ☐ **przeprowadzono wyszkiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu**

5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?			

Jeśli TAK, jedno z poniższych:

- ☐ **co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej**
- ☐ *lub* **co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka**

6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?			

Jeśli TAK, jedno z poniższych:

- ☐ **co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych**
- ☐ *lub* **co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka**

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:

- ☐ **przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu**

Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe:

- ☐ **wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań**

8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe): ☐ **opis populacji** ☐ **opis interwencji** ☐ **opis komparatorów** ☐ **opis punktów końcowych** ☐ **opis metodyki badań**	**Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK):** ☐ **szczegółowy opis populacji** ☐ **szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy)** ☐ **opis ośrodków badania** ☐ **zakres czasowy okresu obserwacji**

9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (*risk of bias*, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	[redacted]

RCTs

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB: ☐ **z nieukrytej allokacji pacjentów do grup, *i*** ☐ **z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla objektywnych punktów końcowych tj. zgony z dowolnej przyczyny)**	**Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):** ☐ **z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup, *i*** ☐ **z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego**

nRCTs

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB: ☐ **z czynników zakłócających, *i*** ☐ **z błędu selekcji**	**Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK)::** ☐ **metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, *i*** ☐ **z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego**

10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	[redacted]		[redacted]

Jeśli TAK:

☐ **wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)**

11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	[redacted]	

RCTs

Jeśli TAK:

☐ **autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych**
☐ ***oraz* autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna**
☐ ***oraz* autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności**

nRCTs

Jeśli TAK:

☐ **autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych**
☐ ***oraz* autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna**
☐ ***oraz* autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych**
☐ ***oraz* autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie**

12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	[redacted]	

Jeśli TAK: ☐ **włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu** ☐ *lub*, **jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu**			
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	[redacted]		[redacted]
Jeśli TAK: ☐ **włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu** ☐ *lub*, **jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki**			
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	[redacted]		[redacted]
Jeśli TAK: ☐ **nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach** ☐ *lub* **jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu**			
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	[redacted]		
Jeśli TAK: ☐ **przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu**			
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	[redacted]		[redacted]
Jeśli TAK: ☐ **autorzy raportowali brak konfliku interesów lub,** ☐ **autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązali potencjalny konflikt interesów**			

*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 79. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

*wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

Tabela 80. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 (*Cook 2019, Jiang 2019, Yi 2019, Chen 2018*)

Ocena jakości badań wtórnych/Domena*	*Cook 2019*	*Jiang 2019*	*Yi 2019*	*Chen 2018*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	NIE	NIE	TAK	NIE
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori" przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE	NIE	TAK	NIE
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	Częściowo tak: PubMed, The National Institute of Health, *ClinicalTrials.gov*, podano słowa kluczowe	Częściowo tak: PubMed, *ClinicalTrials.gov*, zgody FDA i EMA dla inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika oraz abstrakty, podano słowa kluczowe	Częściowo tak: PubMed, Embase, Cochrane databases, Web of Science oraz Clinical Trials register, Food and Drug Administration register, National Research Register, abstrakty opublikowane na międzynarodowych konferencjach (American	Częściowo tak: PubMed, Web of Science, abstrakty z konferencji ASCO, ESMO oraz SGO, *ClinicalTrials.gov*, podano słowa kluczowe, zaznaczono, że wyszukiwanie ograniczono do języka angielskiego (bez uzasadnienia)

			Association of Cancer Research, American Society of clinical Oncology, European Society of Medical Oncology), data wyszukiwania: do 20 kwietnia 2018 r., podano słowa kluczowe, zaznaczono, że wyszukiwanie ograniczono do języka angielskiego (bez uzasadnienia)	
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	NIE	NIE	TAK	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	NIE	NIE	TAK	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności/bezpieczeństwa	Częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności	TAK	Częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności/bezpieczeństwa
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (*risk of bias*, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	NIE	NIE	TAK	NIE
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz

12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	NIE	NIE	TAK	NIE
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	NIE	NIE	TAK	NIE
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
PODSUMOWANIE OCENY	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**

Tabela 81. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 (*Liu 2018, Mittica 2018, Stropoli 2018, Taylor 2018*)

Ocena jakości badań wtórnych/Domena*	***Liu 2018***	***Mittica 2018***	***Stropoli 2018***	***Taylor 2018***
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK	NIE	TAK	NIE
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori" przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	TAK	NIE	TAK	NIE
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	Częściowo tak: PubMed, Web of Science, Cochrane library, przeszukiwano	Częściowo tak: PubMed, *ClinicalTrials.gov*, google.com/patents,	Częściowo tak: PubMed, Embase, Central Registry of Controlled Trials of Cochrane Library, ważniejsze	Nie: przeszukano PubMed

	referencje, podano słowa kluczowe	uspto.gov, podano słowa kluczowe	sprawozdania z konferencji (ASCO, ESMO), podano datę wyszukiwania: od stycznia 2008 r. do kwietnia 2018 r. , podano słowa kluczowe, zaznaczono, że wyszukiwanie ograniczono do języka angielskiego (bez uzasadnienia), przeszukano referencje	
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	NIE	NIE	NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	TAK	NIE	TAK	NIE
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	Częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji	TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (*risk of bias*, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	NIE	NIE	TAK	NIE
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	TAK	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz

13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK	NIE	TAK	NIE
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	TAK	NIE	TAK	NIE
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	NIE	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
PODSUMOWANIE OCENY	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**

Tabela 82. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 (*Walsh 2018, Heo 2018, Sisay 2017, Zhou 2017*)

Ocena jakości badań wtórnych/Domena*	***Walsh 2018***	***Heo 2018***	***Sisay 2017***	***Zhou 2017***
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK	NIE	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori" przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	TAK
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	Częściowo tak: PubMed, *ClinicalTrials.gov*, dane US FDA (United States Food and Drug Administration) oraz sprawozdania naukowe z konferencji i zgody na stosowanie inhibitorów PARP w	Częściowo tak: EMBASE, MEDLINE, PubMed, Clinical trial registries/databases and websites, podano slowa kluczowe, podano daty wyszukiwania: od 1946 r. do 4 lipca 2018 r., zaznaczono, że wyszukiwanie	Częściowo tak: Directory of open journals, PubMed, PubMed Central, MEDLINE, Scopus, Proquest, CrosRef, WorldCat, Google Scholar, *ClinicalTrials.gov*, podano slowa kluczowe, podano	Częściowo tak: PubMed, Embase, abstrakty prezentowane na corocznych spotkaniach American Society of Clinical Oncology oraz European Society of Clinical Oncology,

	leczeniu raka jajnika, podano słowa kluczowe, zaznaczono, że wyszukiwanie ograniczono do języka angielskiego (bez uzasadnienia), podano słowa kluczowe, data wyszukiwania: od 2009 do 2017 r.	ograniczono do języka angielskiego (bez uzasadnienia)	datę wyszukiwania (do sierpnia 2017 r.)	*ClinicalTrials.gov*, podano slowa kluczowe, datę wyszukiwania
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	NIE	NIE	NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	NIE	NIE	NIE	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (*risk of bias*, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	NIE	NIE	NIE	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję	NIE	NIE	NIE	TAK

odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?				
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK
PODSUMOWANIE OCENY	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**

Tabela 83. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 (*Kerliu 2020, Haddad 2020, Gu 2020)*

Ocena jakości badań wtórnych/Domena*	*Kerliu 2020*	*Haddad 2020*	*Gu 2020*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori" przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE	NIE	NIE
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	Częściowo tak: *MEDLINE* przez *PubMed*, Embase; rejestry badań trwających oraz nieopublikowanych: http://www.clinicaltrials.gov.; *the American Society of Clinical Oncology Annual Meetings*, podano słowa kluczowe, data wyszukiwania: sierpień 2013 r. - styczeń 2020 r.	Częściowo tak: *PubMed*; www.clinicaltrials. gov.; *the American Society of Clinical Oncology Annual Meetings*, podano slowa kluczowe, podano datę wyszukiwania: do października 2019 r.	Częściowo tak: *PubMed, Web of Science, EBSCO, Cochrane library.* Przeszukano ręcznie referencje, podano slowa kluczowe, podano datę wyszukiwania: do lipca 2019 r.
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	NIE	NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	NIE	NIE	TAK

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK	TAK	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (*risk of bias*, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	NIE	NIE	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	NIE	NIE	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	NIE	NIE	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK	TAK	TAK
PODSUMOWANIE OCENY	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**	**Krytycznie niska**

12. PIŚMIENNICTWO

12.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

1. Charakterystyka produktu leczniczego Zejula (niraparyb): ostatni dostęp: 25.03.2020
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. Health Technology Assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
5. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.

[redacted]

7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta--analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009; 151: 264–269.
8. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
9. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2.
10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson 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
11. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. Stat Med. 2004, 23: 1351-1375
12. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Statist. Med. 17, 873–890.
13. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca).
14. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATORS& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, Nov 2015.
15. Opis proponowanego Programu Lekowego: "Leczenie podtrzymujące niraparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)".

12.2. Piśmiennictwo do analizy głównej

Analiza główna

Badanie *NOVA*

16. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med 2016;375:2154-64; korekta N Engl J Med. 2017. 376(8):801-2.
17. Oza AM, Matulonis UA, Malander S, Hudgens S, Sehouli J, Del Campo JM, Berton-Rigaud D, Banerjee S, Scambia G, Berek JS, Lund B, Tinker AV, Hilpert F, Vázquez IP, D'Hondt V, Benigno B, Provencher D, Buscema J, Agarwal S, Mirza MR. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-

OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2018 Aug;19(8): 1117-1125.

18. Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S, Provencher D, Mahner S, Follana P, Waters J, Berek JS, Woie K, Oza AM, Canzler U, Gil-Martin M, Lesoin A, Monk BJ, Lund B, Gilbert L, Wenham RM, Benigno B, Arora S, Hazard SJ, Mirza MR. Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After a Partial Response to the Last Platinum-Based Chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA Trial. Clin Oncol. 2019 Jun 7: JCO1802238. doi: 10.1200/JCO.18.02238.
19. Protocol for: Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. Protocol for: Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med 2016;375:2154-64. DOI: 10.1056/NEJMoa1611310 (Protokół badania udostępniony online jako materiał dodatkowy do publikacji Mirza 2016) [protokół] https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1611310/suppl_file/nejmoa1611310_protocol.pdf
20. Wyniki badania *NOVA* zamieszczone w rejestrze *ClinicalTrials.gov* https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01847274 (stan na dzień 25.03.2020) [rejestr badań klinicznych].
21. EMEA/H/C/004249/0000, Assessment report – Zejula [Dostęp 25.03.2020].
22. Fabbro M, Moore KN, Dørum A, Tinker AV, Mahner S, Bover I, Banerjee S, Tognon G, Goffin F, Shapira-Frommer R, Wenham RM, Hellman K, Provencher D, Harter P, Vázquez IP, Follana P, Pineda MJ, Mirza MR, Hazard SJ, Matulonis UA. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in older patients (≥ 70 years) with recurrent ovarian cancer: Results from the ENGOT-OV16/NOVA trial. Gynecol Oncol. 2019 Mar;152(3):560-567.
23. Matulonis, U. A., Herrstedt, J., Tinker, A., Marme, F., Redondo, A., Kalbacher, E., Ledermann, J. A., Pikiel, J., DePont Christensen, R., Berek, J. S. and et al. Long-term benefit of niraparib treatment of recurrent ovarian cancer (OC). Journal of Clinical Oncology. 2017. 35(15): 5534. https://www.primeoncology.org/app/uploads/prime_activities/38894/5534-monk.pdf; https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5534 [Dostęp: 25.03.2020]
24. Juden L.M., Freese Esthe, Bessette Paul, Bover Barceló Isabel M, Matulonis Ursala A, Mirza Mansoor R. Long-term safety of niraparib in patients with recurrent ovarian cancer: results from the ENGOT-OV16/NOVA TRIAL. 44th Annual Oncology Nursing Sciety Congress; April 11-14, 2019; Anaheim (poster 336): https://ons.confex.com/ons/2019/industry/eposter.cgi?eposterid=336 [Dostęp: 25.03.2020]
25. Juden L.M., Long-term safety of niraparib in patients with recurrent ovarian cancer: results from the ENGOT-OV16/NOVA trial (abstract 4885): https://ons.confex.com/ons/2019/meetingapp.cgi/Paper/4885; [Dostęp: 25.03.2020]
26. Matulonis U.A., Walder L., Nøttrup T.J., Bessette P., Mahner S.,Gil-Martin M., Kalbacher E., Ledermann J.A., Wenham R.M., Woie K., Lau S., Marmé F., Herraez A.C., Hardy-Bessard A-C., Banerjee S., Lindahl G., Benigno B., Buscema J., Travers K., Guy H., Mirza M.R. Niraparib Maintenance Treatment Improves Time Without Symptoms or Toxicity (TWiST) Versus Routine Surveillance in Recurrent Ovarian Cancer: A TWiST Analysis of the ENGOT-OV16/NOVA Trial. Journal of Clinical Oncology 2019 37:34, 3183-3191.
27. Mirza MR, Dørum A, Benigno B, Mahner S, Bessette P, Bover Barcelo IM, Berton D, Ledermann J, Rimel BJ, Herrstedt J, Lau S, Canzler U, Palacio Vázquez I, Kalbacher E, Buscema J, Lorusso D, Debruyne P, Bruchim I, W Guo W, Gupta D, de Jong FA, Matulonis UA. Long-term safety assessment of niraparib in patients with recurrent ovarian cancer: results from the ENGOT-OV16/NOVA trial; International Journal of Gynecological Cancer. Conference: 21st European Congress on Gynaecological Oncology, ESGO 2019. Greece. 29 (Supplement 4) (pp A15-A16), 2019 (poster, abstrakt) https://d201nm4szfwn7c.cloudfront.net/5f95dbd7-245e-4e65-9f36-1a99e28e5bba/a05fd8a1-772d-41c2-9f22-654b3e1f260a/a05fd8a1-772d-41c2-9f22-654b3e1f260a_viewable_rendition__v.pdf; https://ijgc.bmj.com/content/29/Suppl_4/A15 [Dostęp: 25.03.2020]

Dane po stronie komparatora (*STUDY 19*)

28. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014 Jul;15(8):852-61. [publikacja Ledermann 2014]
29. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med. 2012 Apr 12;366(15):1382-92.

30. Ledermann, J. A., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., Scott, C., Meier, W., Shapira-Frommer, R., Safra, T. and 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. The lancet. Oncology. 2016. 17(11):1579-1589.
31. Ledermann, J. A., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G., Scott, C., Meier, W., Shapira-Frommer, R., Safra, T. and et al. Quality of life during olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. British Journal of Cancer (2016) 115, 1313–1320 | doi: 10.1038/bjc.2016.348.
32. Friedlander M., Matulonis U., Gourley C., du Bois A., Vergote I., Rustin G., Scott C., Meier W., Shapira-Frommer R., Safra T., Matei D., Shirinkin V. et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. Br J Cancer. 2018 Oct;119(9):1075-1085. doi: 10.1038/s41416-018-0271-y. Epub 2018 Oct 24.
33. EMEA/H/C/003726/0000, Assessment report – Lynparza [Dostęp 25.03.2020].
34. Wyniki badania STUDY 19 zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00753545 (Stan na dzień 25.03.2020) [rejestr badań klinicznych]
35. Protocol for: Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 2012;366:1382-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1105535. (Protokół badania udostępniony online jako materiał dodatkowy do publikacji Ledermann 2012) [protokół] http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1105535/suppl_file/nejmoa1105535_protocol.pdf

Dodatkowo uwzględnione pozycje

36. Herzog TJ, Alvarez RD, Secord A, et al. SGO guidance document for clinical trial designs in ovarian cancer: A changing paradigm. Gynecologic oncology. 2014;135(1):3-7.
37. NICE. Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. https://www.nice.org.uk/guidance/ta528/documents/final-appraisal-determination-document [Dostęp 25.03.2020].

12.3. Przeglądy systematyczne

38. Cook, S. A. and Tinker, A. V. PARP Inhibitors and the Evolving Landscape of Ovarian Cancer Management: A Review. BioDrugs. 2019 Jun;33(3):255-273.
39. Jiang, X., Li, W., Li, X., Bai, H. and Zhang, Z. Current status and future prospects of PARP inhibitor clinical trials in ovarian cancer. Cancer Manag Res. 2019 May 10;11:4371-4390.
40. Yi, T., Feng, Y., Sundaram, R., Tie, Y., Zheng, H., Qian, Y., You, D., Yi, T., Wang, P. and Zhao, X. Antitumor efficacy of PARP inhibitors in homologous recombination deficient carcinomas. International Journal of Cancer. 2019. 145(5):1209-1220.
41. Chen, Y. and Du, H. The promising PARP inhibitors in ovarian cancer therapy: From Olaparib to others. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2018 Mar; 99: 552-560.
42. Liu, Y., Meng, J. and Wang, G. Risk of selected gastrointestinal toxicities associated with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis of published trials. Drug Des Devel Ther. 2018 Sep 17;12:3013-3019.
43. Mittica, G., Ghisoni, E., Giannone, G., Genta, S., Aglietta, M., Sapino, A. and Valabrega, G. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. Recent Pat Anticancer Drug Discov. 2018;13(4):392-410.
44. Staropoli, N., Ciliberto, D., Del Giudice, T., Iuliano, E., Cuce, M., Grillone, F., Salvino, A., Barbieri, V., Russo, A., Tassone, P. and Tagliaferri, P. The Era of PARP inhibitors in ovarian cancer: "Class Action" or not? A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Nov;131:83-89.
45. Taylor, K. N. and Eskande, R. N. PARP inhibitors in epithelial ovarian cancer. Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery. 2018. 13(2):145-158.
46. Walsh, C. Targeted therapy for ovarian cancer: the rapidly evolving landscape of PARP inhibitor use. Minerva Ginecol. 2018. 70(2):150-170.
47. Heo, Y. A. and Duggan, S. T. Niraparib: a Review in Ovarian Cancer. Targeted oncology. 2018. 13(4):533-539.
48. Sisay, M. and Edessa, D. PARP inhibitors as potential therapeutic agents for various cancers: Focus on niraparib and its first global approval for maintenance therapy of gynecologic cancers. Gynecol Oncol Res Pract. 2017 Nov 29;4:18.
49. Zhou, J. X., Feng, L. J. and Zhang, X. Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. Drug Des Devel Ther. 2017. 11(3009-3017.
50. Kerliu L, Myruski S, Bhatti A, Soni P, Petrosius P, Pervanas HC, Horton ER. Niraparib for the Treatment of Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. Ann Pharmacother; 2020 Mar 16:1060028020912749. doi: 10.1177/1060028020912749.

51. Haddad G.; Saade M.C.; Eid R.; Haddad F.G.; Kourie H.R.PARP inhibitors: A tsunami of indications in different malignancies. Pharmacogenomics 2020; 21 (3) (pp 221-230).
52. Gu L.; Du N.; Jin Q.; Li S.; Xie L.; Mo J.; Shen Z.; Mao D.; Ji J.; Khadaroo P.A.; Chen B. Magnitude of benefit of the addition of poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors to therapy for malignant tumor: A meta-analysis. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2020; 147 (no pagination), doi.:http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102888.

12.4. Dodatkowa analiza skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa

53. Gallagher JR, Heap KJ, Carroll S, Travers K, Harrow B, Westin SN. Real-world adverse events with niraparib 200 mg/day maintenance therapy in ovarian cancer: a retrospective study. Future Oncol. 2019 Nov 11. doi: 10.2217/fon-2019-0471.
54. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016, European Medicines Agency [http://www.ema.europa.eu]
55. Food and Drug Administration [http://www.fda.gov]
56. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [http://www.urpl.gov.pl/]
57. WHO Uppsala Monitoring Centre [https://www.who-umc.org/]
58. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zejula® (niraparib), 100 mg kapsułki twarde: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_pl.pdf
59. EMA/357939/2019: Niraparib: Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). 26 April 2019. Procedure No. EMEA/H/C/PSUSA/00010655/201809. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/zejula-h-c-psusa-00010655-201809-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf
60. Moore KN, Secord AA, Geller MA, Miller DS, Cloven N, Fleming GF, Wahner Hendrickson AE, Azodi M, DiSilvestro P, Oza AM, Cristea M, Berek JS, Chan JK, Rimel BJ, Matei DE, Li Y, Sun K, Luptakova K Matulonis UA, Monk BJ. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2019 May; 20(5):636-648. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30029-4; wraz z korektą: Lancet Oncol. 2019 May;20(5): e242. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30242-6.
61. Fabbro M, Moore KN, Dørume A, et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in older patients (≥ 70 years) with recurrent ovarian cancer: Results from the ENGOT-OV16/NOVA trial. Gynecologic Oncology 152 (2019) 560–567.
62. Moore KN, Zhang Z-Y, Agarwal S, Burris H, Patel MR, Kansra V. The effect of food on the pharmacokinetics of niraparib, a poly(ADPribose) polymerase (PARP) inhibitor, in patients with recurrent ovarian cancer. Cancer Chemotherapy and Pharmacology (2018) 81:497–503.
63. Moore KN, Chan JK, Secord AA, Patel MR, Callahan T, Guo W Zhang Z-Y. Effect of niraparib on cardiac repolarization in patients with platinumsensitive, recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2019, 83(4), 717-726; https://doi.org/10.1007/s00280-019-03774-w
64. Berek JS, Matulonis UA, Peen U, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. Annals of Oncology 29: 1784–1792, 2018.

12.5. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla niraparybu

Nieadekwatne interwencja

1. Konstantinopoulos, P. A., Waggoner, S., Vidal, G. A., Mita, M., Moroney, J. W., Holloway, R., Van Le, L., Sachdev, J. C., Chapman-Davis, E., Colon-Otero, G., Penson, R. T., Matulonis, U. A., Kim, Y. B., Moore, K. N., Swisher, E. M., Färkkilä, A., D'Andrea, A., Stringer-Reasor, E., Wang, J., Buerstatte, N., Arora, S., Graham, J. R., Bobilev, D., Dezube, B. J. and Munster, P. Single-Arm Phases 1 and 2 Trial of Niraparib in Combination with Pembrolizumab in Patients with Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Carcinoma. JAMA Oncology. 2019.
2. Mirza, M. R., Wang, J., Mau-Sorensen, M., Birrer, M. J., Wang, X., Jorgensen, M., Zhang, Z. Y., Roed, H., Malander, S., Nielsen, F. and et al. A phase 1 study to evaluate the safety and tolerability of bevacizumab-niraparib combination therapy and determine the recommended phase 2 dose (RP2D) in women with platinum-sensitive epithelial ovarian cancer (ENGOT-OV24/AVANOVA1). Cancer Chemother Pharmacol. 2019 Oct;84(4):791-798.

Brak grupy kontrolnej

3. Zhang J, Zheng H, Gao Y, Lou G, Yin R, Ji D, Li W, Wang W, Xia B, Wang D, Hou J, Yan J, Hei Y, Zhang ZY, Milton A, Wu X. Phase I Pharmacokinetic Study of Niraparib in Chinese Patients with Epithelial Ovarian Cancer. Oncologist 2020; Jan;25(1):19-e10. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0565.

Nieadekwatny typ badania (brak RCT, analizy retrospektywne, analizy post-hoc, *case-series*, *case-report*)

4. Berek, J. S., Matulonis, U. A., Peen, U., Ghatage, P., Mahner, S., Redondo, A., Lesoin, A., Colombo, N., Vergote, I., Rosengarten, O. and et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. Annals of oncology. 2018. 29(8):1784-1792; wraz z korektą: Annals of Oncology, 2019, 30(5):859.
5. Moore, K. N., Secord, A. A., Geller, M. A., Miller, D. S., Cloven, N., Fleming, G. F., Wahner Hendrickson, A. E., Azodi, M., DiSilvestro, P., Oza, A. M. and et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet oncology. 2019. 20(5):636-648 wraz z korektą: Lancet Oncol. 2019 May;20(5): e242. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30242-6.
6. Moore, K., Chan, J. K., Secord, A. A., Patel, M. R., Callahan, T., Guo, W. and Zhang, Z. Y. Effect of niraparib on cardiac repolarization in patients with platinum-sensitive, recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2019. 83(4):717-726.
7. Moore, K., Zhang, Z. Y., Agarwal, S., Burris, H., Patel, M. R. and Kansra, V. The effect of food on the pharmacokinetics of niraparib, a poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in patients with recurrent ovarian cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2018. 81(3):497-503.
8. Moore, K., Zhang, Z. Y., Agarwal, S., Burris, H., Patel, M. R. and Kansra, V. The effect of food on the pharmacokinetics of niraparib, a poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in patients with recurrent ovarian cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2018. 81(3):497-503.
9. Patibandla, N. S. and Monga, D. K. Niraparib - A promising drug with hematological toxicity. J Oncol Pharm Pract. 2019 Oct;25(7):1749-1753. doi: 10.1177/1078155218800156.
10. Salem, J. E., Manouchehri, A., Moey, M., Lebrun-Vignes, B., Bastarache, L., Pariente, A., Gobert, A., Spano, J. P., Balko, J. M., Bonaca, M. P., Roden, D. M., Johnson, D. B. and Moslehi, J. J. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. The Lancet Oncology. 2018. 19(12):1579-1589.
11. Sandhu, S. K., Schelman, W. R., Wilding, G., Moreno, V., Baird, R. D., Miranda, S., Hylands, L., Riisnaes, R., Forster, M., Omlin, A., Kreischer, N., Thway, K., Gevensleben, H., Sun, L., Loughney, J., Chatterjee, M., Toniatti, C., Carpenter, C. L., Iannone, R., Kaye, S. B., de Bono, J. S. and Wenham, R. M. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet Oncol. 2013. 14(9):882-92.
12. Smith, J. A., Le, T., Martin, G. A., Gaikwad, A., Sun, C. H., Nugent, E. K. and Lucci, J. A., 3rd. Identifying the need to refine the potential patient risk factors for niraparib-induced thrombocytopenia. Gynecol Oncol. 2019. 152(2):265-269.
13. Stasenko, M., Cybulska, P., Feit, N., Makker, V., Konner, J., O'Cearbhaill, R. E., Alektiar, K. M., Beal, K., Gardner, G. J., Long Roche, K. C., Sonoda, Y., Chi, D. S., Zivanovic, O., Leitao, M. M., Cadoo, K. A. and Tew, W. P. Brain metastasis in epithelial ovarian cancer by BRCA1/2 mutation status. Gynecologic Oncology. 2019. 154(1):144-149.
14. Gallagher JR, Heap KJ, Carroll S, Travers K, Harrow B, Westin SN. Real-world adverse events with niraparib 200 mg/day maintenance therapy in ovarian cancer: a retrospective study. Future Oncol. 2019 Nov 11. doi: 10.2217/fon-2019-0471.

Przeglądy systematyczne

15. Chen, Y. and Du, H. The promising PARP inhibitors in ovarian cancer therapy: From Olaparib to others. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2018 Mar; 99: 552-560.
16. Cook, S. A. and Tinker, A. V. PARP Inhibitors and the Evolving Landscape of Ovarian Cancer Management: A Review. BioDrugs. 2019 Jun;33(3):255-273.
17. Gu L.; Du N.; Jin Q.; Li S.; Xie L.; Mo J.; Shen Z.; Mao D.; Ji J.; Khadaroo P.A.; Chen B. Magnitude of benefit of the addition of poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors to therapy for malignant tumor: A meta-analysis. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 147 (no pagination), 2020, doi.:http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102888

18. Haddad G.; Saade M.C.; Eid R.; Haddad F.G.; Kourie H.R.PARP inhibitors: A tsunami of indications in different malignancies. Pharmacogenomics 2020. 21 (3) (pp 221-230).

19. Heo, Y. A. and Duggan, S. T. Niraparib: a Review in Ovarian Cancer. Targeted oncology. 2018. 13(4):533-539.

20. Jiang, X., Li, W., Li, X., Bai, H. and Zhang, Z. Current status and future prospects of PARP inhibitor clinical trials in ovarian cancer. Cancer Manag Res. 2019 May 10;11:4371-4390.

21. Kerliu L, Myruski S, Bhatti A, Soni P, Petrosius P, Pervanas HC, Horton ER. Niraparib for the Treatment of Recurrent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. Ann Pharmacother. 2020 Mar 16:1060028020912749. doi: 10.1177/1060028020912749.

22. Liu, Y., Meng, J. and Wang, G. Risk of selected gastrointestinal toxicities associated with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis of published trials. Drug Des Devel Ther. 2018 Sep 17;12:3013-3019.

23. Mittica, G., Ghisoni, E., Giannone, G., Genta, S., Aglietta, M., Sapino, A. and Valabrega, G. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. Recent Pat Anticancer Drug Discov. 2018;13(4):392-410.

24. Sisay, M. and Edessa, D. PARP inhibitors as potential therapeutic agents for various cancers: Focus on niraparib and its first global approval for maintenance therapy of gynecologic cancers. Gynecol Oncol Res Pract. 2017 Nov 29;4:18.

25. Staropoli, N., Ciliberto, D., Del Giudice, T., Iuliano, E., Cuce, M., Grillone, F., Salvino, A., Barbieri, V., Russo, A., Tassone, P. and Tagliaferri, P. The Era of PARP inhibitors in ovarian cancer: "Class Action" or not? A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Nov;131:83-89.

26. Taylor, K. N. and Eskande, R. N. PARP inhibitors in epithelial ovarian cancer. Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery. 2018. 13(2):145-158.

27. Walsh, C. Targeted therapy for ovarian cancer: the rapidly evolving landscape of PARP inhibitor use. Minerva Ginecol. 2018. 70(2):150-170.

28. Yi, T., Feng, Y., Sundaram, R., Tie, Y., Zheng, H., Qian, Y., You, D., Yi, T., Wang, P. and Zhao, X. Antitumor efficacy of PARP inhibitors in homologous recombination deficient carcinomas. International Journal of Cancer. 2019. 145(5):1209-1220.

29. Zhou, J. X., Feng, L. J. and Zhang, X. Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials. Drug Des Devel Ther. 2017. 11 (3009-3017).

Opracowania wtórne/poglądowe/spoolowane dane/przeglądy niesystematyczne/nieaktualne przeglądy systematyczne/przeglądy systematyczne bez wyników dla NIR

30. A randomized, double-blind phase 3 trial of maintenance therapy with niraparib vs placebo in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (ENGOT-OV16/NOVA trial). Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2016. 14(12): 3-5.

31. Arend R.; Westin S.N.; Coleman R. Decision analysis for secondline maintenance treatment of platinum sensitive recurrent ovarian cancer: A review. International Journal of Gynecological Cancer. (no pagination), 2020. http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2019-001041.

32. Armbruster, S., Coleman, R. L. and Rauh-Hain, J. A. Management and Treatment of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2018. 32(6):965-982.

33. Arora, E., Masab, M., Jindal, V., Riaz, I., Gupta, S. and Varadi, G. Role of Poly Adenosine Diphosphate Ribose Polymerase Inhibitors in Advanced Stage Ovarian Cancer. Cureus. 2018. 10(5):e2685.

34. Ashworth, A. and Lord, C. J. Synthetic lethal therapies for cancer: what's next after PARP inhibitors? Nature Reviews Clinical Oncology. 2018. 15(9):564-576.

35. Ayoub H.; McDonald M.E. Maintenance Therapy in the Primary Treatment of Epithelial Ovarian Cancer. Clinical Obstetrics and Gynecology. 63 (1) (pp 80-85), 2020.

36. Bao Z, Cao C, Geng X, Tian B, Wu Y, Zhang C, Chen Z, Li W, Shen H, Ying S. Effectiveness and safety of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2016 Feb 16; 7(7): 7629-39.

37. Boussios, S., Karathanasi, A., Cooke, D., Neille, C., Sadauskaite, A., Moschetta, M., Zakynthinakis-Kyriakou, N. and Pavlidis, N. PARP inhibitors in ovarian cancer: The route to "ITHacA". Diagnostics (Basel). 2019 May 18;9(2). pii: E55.

38. Caruso, D., Papa, A., Tomao, S., Vici, P., Panici, P. B. and Tomao, F. Niraparib in ovarian cancer: Results to date and clinical potential. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2017. 9(9): 579-588.

39. Christie, A., Cameron, D. and Gourley, C. Implications of BRCA1 and BRCA2 status for cancer clinical study outcomes. Clinical Investigation. 2014. 4(5):463-478.

40. Coleman R.L.; Ledermann J.A. Maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma - Evidence supporting the efficacy and safety of PARP inhibitors. European Oncology and Haematology. 15 (1) (pp 29-40), 2019. DOI: http://dx.doi.org/10.17925/EOH.2019.15.1.29.

41. Cortez, A. J., Tudrej, P., Kujawa, K. A. and Lisowska, K. M. Advances in ovarian cancer therapy. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2018. 81(1):17-38.

42. DiSilvestro, P. and Alvarez Secord, A. Maintenance treatment of recurrent ovarian cancer: Is it ready for prime time? Cancer Treatment Reviews. 2018. 69(53-65.

43. Eskander, R. N. and Tewari, K. S. PARP inhibition and synthetic lethality in ovarian cancer. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2014. 7(5):613-622.

44. Essel, K. G. and Moore, K. N. Niraparib for the treatment of ovarian cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2018 Aug; 18(8): 727-733.

45. Ethier, J. L., Lheureux, S. and Oza, A. M. The role of niraparib for the treatment of ovarian cancer. Future Oncology. 2018. 14(25):2565-2577.

46. Evans, T. and Matulonis, U. PARP inhibitors in ovarian cancer: Evidence, experience and clinical potential. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2017. 9(4):253-267.

47. Foote, J. R., Secord, A. A., Liang, M. I., Ehrisman, J. A., Cohn, D. E., Jewell, E. and Havrilesky, L. J. Targeted composite value-based endpoints in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Gynecologic Oncology. 2019. 152(3):445-451.

48. Francis, J. A., Coakley, N., Elit, L. and Mackay, H. Systemic therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: A clinical practice guideline. Current Oncology. 2017. 24(6):e540-e546.

49. Franzese, E., Centonze, S., Diana, A., Carlino, F., Guerrera, L. P., Di Napoli, M., De Vita, F., Pignata, S., Ciardiello, F. and Orditura, M. PARP inhibitors in ovarian cancer. Cancer Treat Rev. 2019. 73: 1-9.

50. Gadducci, A., Guarneri, V., Peccatori, F. A., Ronzino, G., Scandurra, G., Zamagni, C., Zola, P. and Salutari, V. Current strategies for the targeted treatment of high-grade serous epithelial ovarian cancer and relevance of BRCA mutational status. J Ovarian Res. 2019 Jan 28;12(1):9.

51. Garces Á, H. I., Dias, M. S. F., Paulino, E., Ferreira, C. G. M. and De Melo, A. C. Treatment of ovarian cancer beyond chemotherapy: Are we hitting the target? Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2015. 75(2):221-234.

52. George, A., Kaye, S. and Banerjee, S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. Nature Reviews Clinical Oncology. 2017. 14(5):284-296.

53. Giornelli, G. H. and Mando, P. Currently approved poly (Adenosine diphosphate-ribose) inhibitors in ovarian cancer: Current status and future directions. Clinical Cancer Drugs. 2018. 5(1):3-12.

54. Gnade C.; McDonald M.E. Maintenance Therapy in the Treatment of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. Clinical Obstetrics and Gynecology. 63 (1) (pp 86-91), 2020.

55. Gunderson, C. C., Erickson, B. K., Buechel, M. E. and Moore, K. N. The Current Landscape of PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. Current Obstetrics and Gynecology Reports. 2018. 7(1):20-27.

56. Hennes ER, Dow-Hillgartner EN, Bergsbaken JJ, Piccolo JK. PARP-inhibitor potpourri: A comparative review of class safety, efficacy, and cost. J Oncol Pharm Pract. 2020 Jan 6:1078155219895066.

57. Heo, Y. A. and Duggan, S. T. Niraparib: A Review in Ovarian Cancer. Target Oncol. 2018. 13(4): 533-539.

58. Iqbal, S., Rattu, M. A. and Shah, N. Role of PARP inhibitors in BRCA-related malignancies. 2018; 9 (43): HS-10-HS16.

59. Ison, G., Howie, L. J., Amiri-Kordestani, L., Zhang, L., Tang, S., Sridhara, R., Pierre, V., Charlab, R., Ramamoorthy, A., Song, P. and et al. FDA approval summary: niraparib for the maintenance treatment of patients with recurrent ovarian cancer in response to platinum-based chemotherapy. Clinical cancer research. 2018. 24(17):4066-4071.

60. Jessmon, P., Boulanger, T., Zhou, W. and Patwardhan, P. Epidemiology and treatment patterns of epithelial ovarian cancer. Expert Review of Anticancer Therapy. 2017. 17(5):427-437.

61. Jiang, X., Li, X., Li, W., Bai, H. and Zhang, Z. PARP inhibitors in ovarian cancer: Sensitivity prediction and resistance mechanisms. J Cell Mol Med. 2019. 23(4):2303-2313.

62. Jones, P., Wilcoxen, K., Rowley, M. and Toniatti, C. Niraparib: A Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor for the Treatment of Tumors with Defective Homologous Recombination. J Med Chem. 2015. 58(8):3302-14.

63. Kamel, D., Gray, C., Walia, J. S. and Kumar, V. PARP inhibitor drugs in the treatment of breast, ovarian, prostate and pancreatic cancers: An update of clinical trials. Current Drug Targets. 2018. 19(1):21-37.

64. Kanjanapan, Y., Lheureux, S. and Oza, A. M. Niraparib for the treatment of ovarian cancer. Expert Opin Pharmacother. 2017. 18(6):631-640.

65. Lheureux, S., Braunstein, M. and Oza, A. M. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. CA Cancer Journal for Clinicians. 2019. 69(4):280-304.

66. Li Y, Liu C, Rao G. A Review on Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors and Synthetic Methodologies. Curr Med Chem. 2020 Mar 12. doi: 10.2174/0929867327666200312113011. [Epub ahead of print.

67. Liposits, G., Loh, K. P., Soto-Perez-de-Celis, E., Dumas, L., Battisti, N. M. L., Kadambi, S., Baldini, C., Banerjee, S. and Lichtman, S. M. PARP inhibitors in older patients with ovarian and breast cancer: Young International Society of Geriatric Oncology review paper. J Geriatr Oncol. 2019. 10(2):337-345.

68. Liu, J. F. and Matulonis, U. A. What Is the Place of PARP Inhibitors in Ovarian Cancer Treatment? Curr Oncol Rep. 2016. 18(5):29.

69. Liu, M. C. and Tewari, K. S. Anti-angiogenesis therapy, synthetic lethality, and checkpoint inhibition in ovarian cancer: State of the science and novel combinations. Drugs Context. 2018 Dec 27;7:212558. Doi: 10.7573/dic.212558.

70. Longoria, T. C. and Tewari, K. S. Pharmacokinetic drug evaluation of niraparib for the treatment of ovarian cancer. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2018. 14(5):543-550.

71. Luvero, D., Plotti, F., Aloisia, A., Montera, R., Terranova, C., Carlo De Cicco, Nardone, Scaletta, G., Lopez, S., Miranda, A., Capriglione, S., Gatti, A., Pierluigi Benedetti, Panici and Angioli, R. Ovarian cancer relapse: From the latest scientific evidence to the best practice. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2019. 140(28-38.

72. Machado, K. K. and Gaillard, S. L. Emerging Therapies in the Management of High-Grade Serous Ovarian Carcinoma: a Focus on PARP Inhibitors. Current Obstetrics and Gynecology Reports. 2017. 6(3):207-218.

73. Madariaga, A., Lheureux, S. and Oza, A. M. Tailoring ovarian cancer treatment: Implications of BRCA1/2 mutations. Cancers. 2019. 11(3).

74. Mallarkey, G. and Grothey, A. European Society for Medical Oncology Copenhagen update: Potential practice-changing findings. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2017. 9(1):4-12.

75. Marchetti, C., Ledermann, J. A. and Benedetti Panici, P. An overview of early investigational therapies for chemoresistant ovarian cancer. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2015. 24(9):1163-1183.

76. Markman, M. Pharmaceutical Management of Ovarian Cancer: Current Status. Drugs. 2019. 79(11):1231-1239.

77. McCann, K. E. Novel poly-ADP-ribose polymerase inhibitor combination strategies in ovarian cancer. Curr Opin Obstet Gynecol. 2018. 30 (1):7-16.

78. McLachlan, J., George, A. and Banerjee, S. The current status of PARP inhibitors in ovarian cancer. Tumori. 2016. 102(5):433-440.

79. Mirza, M. R., Pignata, S. and Ledermann, J. A. Latest clinical evidence and further development of PARP inhibitors in ovarian cancer. Ann Oncol. 2018. 29(6):1366-1376.

80. Moore, K. N., Mirza, M. R. and Matulonis, U. A. The poly (ADP ribose) polymerase inhibitor niraparib: Management of toxicities. Gynecol Oncol. 2018. 149(1):214-220.

81. Mullen, M. M., Kuroki, L. M. and Thaker, P. H. Novel treatment options in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A review. Gynecol Oncol. 2019. 152(2):416-425.

82. Naumann, R. W., Coleman, R. L., Brown, J. and Moore, K. N. Phase III trials in ovarian cancer: The evolving landscape of front line therapy. Gynecologic Oncology. 2019. 153(2):436-444.

83. Ohmoto, A. and Yachida, S. Current status of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors and future directions. Onco Targets Ther. 2017. 10(5195-5208.

84. O'Malley, D. M. New Therapies for Ovarian Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2019. 17(5.5):619-621.

85. Papeo, G., Forte, B., Orsini, P., Perrera, C., Posteri, H., Scolaro, A. and Montagnoli, A. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition in cancer therapy: Are we close to maturity? Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2009. 19(10):1377-1400.

86. Pennington, K. P., Norquist, B. M. and Swisher, E. M. Lessons from the NOVA trial: An editorial on results, biomarkers, and patient selection for PARP inhibition in recurrent ovarian cancer. Translational Cancer Research. 2017. 6(S301-S305.

87. Pilié, P. G., Gay, C. M., Byers, L. A., O'Connor, M. J. and Yap, T. A. PARP inhibitors: Extending benefit beyond BRCA-mutant cancers. Clinical Cancer Research. 2019. 25(13):3759-3771.

88. Previs, R. A. and Secord, A. A. Ovarian Cancer: Clinical Trial Breakthroughs and Impact on Management. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. 2019. 46(1):67-88.

89. Rabenau, K. and Hofstatter, E. DNA Damage Repair and the Emerging Role of Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibition in Cancer Therapeutics. Clinical Therapeutics; 2016, 38 (7): 1577-1588.

90. Randall, L. M., Birrer, M. J. and Herzog, T. J. Ovarian Cancer Maintenance: Practice-Changing Data Calls for Changing Practice. Oncologist. 2019. 24(5):576-579.

91. Ringley Tanner, J., Moore, D. C., Patel, J. and Rose, M. S. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in the management of Ovarian cancer: A drug class review. P and T. 2018. 43(9):549-556.

92. Ringley, J. T., Moore, D. C., Patel, J. and Rose, M. S. Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: A Drug Class Review. P t. 2018. 43(9):549-556.

93. Romeo, M., Pardo, J. C., Martinez-Cardus, A., Martinez-Balibrea, E., Quiroga, V., Martinez-Roman, S., Sole, F., Margeli, M. and Mesia, R. Translational Research Opportunities Regarding Homologous Recombination in Ovarian Cancer. Int J Mol Sci. 2018. 19(10).

94. Scott, L. J. Niraparib: First Global Approval. Drugs. 2017. 77(9):1029-1034.

95. Shao, W. H., Wang, L. Y. and Yin, J. Y. Current clinical application and response prediction biomarkers of parp inhibitors. Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2018. 16(2):108-117.

96. Slomovitz, B. M., Worley, M. J., Markman, M. and Coleman, R. L. Emerging therapeutics for primary peritoneal cancer. Expert Opinion on Emerging Drugs. 2011. 16(1):71-84.

97. Walsh, C. S. and Hodeib, M. Leveraging DNA repair deficiency in gynecologic oncology. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2016. 28(1):24-31.

98. Walsh, C. S. Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy? Gynecologic Oncology. 2015. 137(2):343-350.

99. Wang L.; Wang Q.; Xu Y.; Cui M.; Han L. Advances in the treatment of ovarian cancer using PARP inhibitors and the underlying mechanism of resistance. Current Drug Targets. 21 (2) (pp 167-178), 2020. DOI: http://dx.doi.org/10.2174/1389450120666190925123507

100. Wiggans, A. J., Cass, G. K. S., Bryant, A., Lawrie, T. A. and Morrison, J. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015 May 20;(5):CD007929.

101. Yuan, Z., Chen, J., Li, W., Li, D., Chen, C., Gao, C. and Jiang, Y. PARP inhibitors as antitumor agents: a patent update (2013-2015). Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2017. 27(3):363-382.

102. Zheng F.; Zhang Y.; Chen S.; Weng X.; Rao Y.; Fang H. Mechanism and current progress of Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer. Biomedicine and Pharmacotherapy. 123 (no pagination), 2020. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109661.

Doniesienia konferencyjne (abstrakty, postery, komentarze)

103. Aoki, D. and Chiyoda, T. PARP inhibitors and quality of life in ovarian cancer. The Lancet Oncology. 2018. 19(8): 1012-1014.

104. Ball, S., Sultan, A., Zaw, M. H. and Thein, K. Z. Secondary hematologic malignancies with poly adenosine diphosphate ribose polymerase inhibitors: Is the buzz real? -Insights from a meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. Journal of Geriatric Oncology. 2019. 10(3):518-520.

105. Bao, Z., Cao, C., Tian, B. P., Chen, Z., Li, W., Shen, H. and Ying, S. Effectiveness and safety of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. Chest. 2016. 149(4): A312.

106. Del Campo, J. M., Mirza, M. R., Berek, J. S., Provencher, D. M., Emons, G., Fabbro, M., Lord, R., Colombo, N., Petru, E., Wenham, R. M. and et al. The successful phase 3 niraparib ENGOT-OV16/NOVA trial included a substantial number of patients with platinum resistant ovarian cancer (OC). Journal of clinical oncology. 2017. 35(15)

107. Fabbro, M., Moore, K. N., Dorum, A., Tinker, A. V., Mahner, S., Bover, I., Banerjee, S., Tognon, G., Goffin, F., Shapira-Frommer, R. and et al. Safety and Efficacy of Niraparib in Elderly Patients (Pts) with Recurrent Ovarian Cancer (OC). Annals of Oncology (2017) 28 (suppl_5): v332.

108. Gallagher, J. R., Heap, K. J. and Carroll, S. Real world occurrence of top three clinical-trial reported adverse events of PARP inhibitor niraparib maintenance therapy in platinumsensitive, recurrent ovarian cancer, a national retrospective observational study of a 200 mg/day starting-dose cohort. Annals of Oncology (2018) 29 (suppl_8): viii332-viii358.

109. Gonzalez Martin, A., Rojas, L. A., Braly, P. S., Barter, J., O'Malley, D. M., Oza, A. M., Haggerty, A. F., Vulsteke, C., Provencher, D. M., Graybill, W. and et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter phase 3 trial of niraparib maintenance treatment in patients with advanced ovarian cancer following frontline chemotherapy. Annals of oncology. 2017. 28: v351.

110. Gonzalez Martin, A., Rojas, L. A., Braly, P., Barter, J., O'Malley, D. M., Oza, A., Haggerty, A., Vulsteke, C., Provencher, D., Graybill, W. and et al. The engot-ov26/prima phase 3 trial: niraparib maintenance treatment in patients with advanced ovarian cancer who responded to front-line platinum-based therapy. International journal of gynecological cancer. 2017. 27: 1510.

111. Gonzalez, A., Mirza, M. R., Vergote, I., Li, Y., Hazard, S., Clark, R., Graybill, W., Pothuri, B. and Monk, B. J. A prospective evaluation of tolerability of niraparib dosing based upon baseline body weight (wt) and platelet (blplt) count: Blinded pooled interim safety data from the PRIMA Study. Annals of Oncology. 2018. 29: viii335-viii336.

112. Gonzalez, A., Moore, K. N., Mirza, M. R., Vergote, I. B., Pothuri, B., Oza, A. M., Graybill, W. A., Yalcin, I., Agarwal, S. and Monk, B. J. A randomized, double-blind phase III trial of niraparib maintenance treatment in patients with HRD+ advanced ovarian cancer after response to front-line platinum-based chemotherapy. Gynecologic Oncology. 2017. 145: 98.

113. Grabowski J.P.; Glajzer J.; Braicu E.I.; Sehouli J. Niraparib initial dose and its' management in patients with recurrent high-grade serous ovarian cancer. Annals of Oncology. Conference: 44th ESMO Congress. Spain. 30 (Supplement 5) (pp v412), 2019.

114. Hettle, R., Sackeyfio, A., Gill, J., Siddiqui, K., Nussey, F. and Friedlander, M. Comparative efficacy and safety of olaparib 300 mg tablets bid and niraparib 300 mg tablets qd as maintenance treatment after response to chemotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed germline BRCA-mutated ovarian cancer (PSROC). Value in Health; 2017, Volume 20, Issue 9, Page A412.

115. Hoda, A., El-Din Shaimaa, E., Ebtehal, S., Hesham, E. and Omar, A. R. Risk of selected gastrointestinal and hepatic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: A systematic review and meta-analysis. Annals of Oncology ; 2017, 28: iii63-iii64.

116. Kurzrock, R., Galanis, E., Johnson, D. R., Kansra, V., Wilcoxen, K., McClure, T., Martell, R. E. and Agarwal, S. A phase I study of niraparib in combination with temozolomide (TMZ) in patients with advanced cancer. Journal of Clinical Oncology. 2014. 32(15).

117. Matulonis, U. A. PARP inhibitors as single agents and in combinations for ovarian cancer: What lies ahead? Clinical Cancer Research. 2018. 24 (15).

118. Matulonis, U. A., Monk, B. J., Secord, A. A., Geller, M. A., Miller, D. S., Cloven, N. G., Fleming, G. F., Hendrickson, A. E. W., Azodi, M., DiSilvestro, P. A., Oza, A. M., Cristea, M., Berek, J. S., Chan, J. K., Li, Y., Luptakova, K., Hazard, S. J. and Moore, K. N. Baseline platelet count and body weight as predictors of early dose modification in the quadra trial of niraparib monotherapy for the treatment of heavily pretreated (≥4th line), advanced, recurrent high-grade serous ovarian cancer. Gynecologic Oncology. 2019. 154(3).

119. Matulonis, U. A., Walder, L., Nøttrup, T. J., Tinker, A. V., Mahner, S., Gil-Martin, M., Fabbro, M., Banerjee, S., Wenham, R. M., Woie, K., Gilbert, L., Harter, P., Herráez, A. C., Follana, P., Ledermann, J. A., Leroy, C., Scollo, P., Lund, B., Malander, S., Fisher, M., Guy, H. and Mirza, M. R. Time without symptoms or toxicity in patients with recurrent ovarian cancer receiving niraparib maintenance treatment versus placebo: A TWIST analysis of the ENGOT24-OV16/NOVA trial. Gynecologic Oncology. 2019. 154(2).

120. Matulonis, U., Herrstedt, J., Oza, A., Mahner, S., Redondo, A., Fabbro, M., Ledermann, J., Lorusso, D., Vergote, I., Rosengarten, O. and et al. Engot-ov16/nova: a maintenance study with niraparib versus placebo in patients with platinum-sensitive ovarian cancer. International Journal of Gynecological Cancer. 2016. 26: 19-20.

121. Matulonis, U., Mahner, S. and Wenham, R. M. A phase 3 randomized double-blind trial of maintenance with niraparib versus placebo in patients with platinum-sensitive ovarian cancer (ENGOT-OV16/NOVA trial). Journal of clinical oncology: ASCO annual meeting proceedings. 2014. 32(5s):abstr TPS5625.

122. Matulonis, U., Mahner, S., Wenham, R. M., Ledermann, J. A., Monk, B. J., Del Campo, J. M., Berek, J. S., Vergote, I., Fabbro, M., Katsaros, D. and et al. A phase 3 randomized double-blind trial of maintenance with niraparib versus placebo in patients with platinum-sensitive ovarian cancer (ENGOT-OV16/NOVA trial). Journal of Clinical Oncology. 2014. 32(15 SUPPL. 1)

123. Matulonis, U., Mahner, S., Wenham, R. M., Ledermann, J. A., Monk, B. J., Del Campo, J. M., Berek, J. S., Vergote, I., Fabbro, M., Katsaros, D. and et al. A phase 3 randomized double-blind trial of maintenance with niraparib versus placebo in patients with platinum-sensitive ovarian cancer (ENGOT-OV16/NOVA trial). Journal of clinical oncology, 2014 ASCO annual meeting abstracts. 2015. TPS5625.

124. Menges, B., Deitelzweig, C., Lin, J., Lingohr-Smith, M. and Lin, G. Systematic review of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors for treatment of ovarian cancer. Value in Health. 2018, Volume 21, Supplement 1, Page S18.

125. Mirza, M. R., Bergmann, T. K., Mau-Sorensen, M., Christensen, R. D., Avall-Lundqvist, E., Birrer, M. J., Jorgensen, M., Roed, H., Malander, S., Nielsen, F., Lassen, U., Brosen, K., Bjorge, L. and Maenpaa, J. A phase I study of the PARP inhibitor niraparib in combination with bevacizumab in platinum-sensitive epithelial ovarian cancer: NSGO AVANOVA1/ENGOT-OV24. Cancer Chemother Pharmacol. 2019.

126. Mirza, M. R., Monk, B. J., Gil-Martin, M., Gilbert, L., Canzler, U., Follana, P., Waters, J. S., Kridelka, F., Levy, T., Benigno, B. B. and et al. Efficacy of niraparib on progression-free survival (PFS) in patients (pts) with recurrent ovarian cancer (OC) with partial response (PR) to the last platinumbased chemotherapy. Journal of Clinical Oncology. 2017, 35 (15): 5517.

127. Mirza, M. R., Monk, B. J., Oza, A., Mahner, S., Redondo, A., Fabbro, M., Ledermann, J., Lorusso, D., Vergote, I. B., Rosengarten, O. and et al. PR A randomized, double-blind phase 3 trial of maintenance therapy with niraparib vs placebo in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (ENGOT-OV16/NOVA trial). Annals of Oncology; 2016, 27 (Supplement 6).

128. Mirza, M. R., Mortensen, C. E., Avall-Lundqvist, E., Bjorge, L., Berek, J. S., Herrstedt, J., Holm, A. J., Kirkegaard, T. and Maenpaa, J. ENGOT-OV24-NSGO/ AVANOVA: niraparib versus bevacizumab-niraparib combination versus bevacizumab and niraparib as sequential therapy in women with platinumsensitive epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. Journal of clinical oncology. 2015. 33(15 SUPPL. 1).

129. Mirza, M. R., Mortensen, C. E., DePont Christensen, R., Christoffersen, L., Westergaard, M., Boufercha, L., Birrer, M., Avall-Lundqvist, E., Bjorge, L. and Maenpaa, J. U. A phase I study of bevacizumab in combination with niraparib in patients with platinum-sensitive epithelial ovarian cancer: The ENGOT-OV24/AVANOVA1 trial. Journal of Clinical Oncology. 2016. 34.

130. Mirza, M. R., Walder, L., Monk, B. J., Tinker, A. V., Mahner, S., Gil-Martin, M., Kalbacher, E., Waters, J., Wenham, R. M., Malander, S., Gilbert, L., Sehouli, J., Casado Herraez, A., Hardy-Bessard, A., Williams, S. J., Rimel, B. J., Lund, B., Levy, T., Guy, H. and Matulonis, U. A. A time without symptoms or toxicity analysis of niraparib compared with routine surveillance in the maintenance treatment of patients with recurrent ovarian cancer. Value in Health. 2018. Volume 21, Supplement 3, Page S16; https://tools.ispor.org/research_pdfs/60/pdffiles/PCN7.pdf.

131. Mirza, M. R., Wang, J., Mau-Sorensen, M., Birrer, M. J., Wang, X., Jorgensen, M., Zhang, Z. Y., Roed, H., Malander, S., Nielsen, F. and et al. A phase 1 study to evaluate the safety and tolerability of bevacizumab-niraparib combination therapy and determine the recommended phase 2 dose (RP2D) in women with platinum-sensitive epithelial ovarian cancer (ENGOT-OV24/AVANOVA1). Annals of Oncology. 2017. 28: v339.

132. Mirza, M., Berek, J. S., Vergote, I., Wenham, R. M., Del Campo, J. M., Oza, A. M., Mahner, S., Monk, B. J., Fabbro, M., Ledermann, J. A. and et al. Engot-ov16/nova: a phase 3 randomized double-blind trial of maintenance with PARP-inhibitor niraparib versus placebo in patients with platinum-sensitive ovarian cancer. International Journal of Gynecological Cancer ; 2014, 24 (9 SUPPL. 4): 33-34.

133. Monberg, M. J., Hall, J. P., Moon, R., Higson, O., McLaurin, K. and Dalvi, T. BRCA screening patterns, demographics, and clinical characteristics among women with second-line ovarian cancer: Results from the Adelphi Disease Specific Cancer Programme. Gynecologic Oncology.; June 2019; Volume 154, Supplement 1, Pages 218–219.

134. Monk, B. J., Mirza, M. R., Vergote, I., Li, Y., Malinowska, I., Gupta, D., Graybill, W. A., Pothuri, B. and Gonzalez-Martin, A. A prospective evaluation of tolerability of niraparib dosing based upon baseline body weight and platelet count: Blinded pooled interim safety data from the ENGOT-OV26/PRIMA study. Gynecologic Oncology; June 2019, Volume 154, Supplement 1, Pages 3–4.

135. Moore, K. N., Rimel, B., Agarwal, S., Balser, J., Martell, R. E. and Monk, B. J. A Phase 2, openlabel study of niraparib in women with advanced, relapsed, highgrade serous epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer after 3 previous chemotherapy regimens. Journal of Clinical Oncology. 2015. 33(15).

136. Moore, K. N., Secord, A. A., Geller, M. A., Miller, D. S., Cloven, N. G., Fleming, G. F., Hendrickson, A. E. W., Azodi, M., Di Silvestro, P., Oza, A. M., Cristea, M. C., Berek, J. S., Chan, J. K., Li, Y., Clark, R., Matulonis, U. A. and Monk, B. J. QUADRA: A phase 2, open-label, single-arm study to evaluate niraparib in patients (pts) with relapsed ovarian cancer (ROC) who have received ≥3 prior chemotherapy regimens. Journal of Clinical Oncology. 2018. 36(15).

137. Moore, K. N., Secord, A. A., Geller, M., Miller, D. S., Cloven, N. G., Fleming, G. F., Wahner Hendrickson, A. E., Azodi, M., DiSilvestro, P., Oza, A., Cristea, M., Berek, J. S., Chan, J. K., Rimel, B. J., Li, Y., Luptakova, K., Clark, R., Matulonis, U. A. and Monk, B. J. QUADRA: A phase II, open-label, single-arm study to evaluate niraparib in patients (pts) with relapsed ovarian cancer (ROC) in 4th or later line of therapy: Results from the tBRCAmut subset. Annals of Oncology; 2018, 29: viii337.

138. Moore, K. N., Zhang, Z. Y., Agarwal, S., Patel, M. R., Burris, H. A., Martell, R. E. and Kansra, V. Food effect substudy of a phase 3 randomized double-blind trial of maintenance with niraparib (MK4827), a poly(ADP)ribose polymerase (PARP) inhibitor versus placebo in patients with platinum-sensitive ovarian cancer. Journal of clinical oncology. 2014. 32(15 SUPPL. 1)

139. Moore, K. N., Zhang, Z., Agarwal, S., Burris, H. A., Patel, M., Martell, R. E. and Kansra, V. Food effect sub study of a phase 3 randomized double-blind trial of maintenance with niraparib, a poly(ADP)ribose polymerase (PARP) inhibitor in platinum-sensitive ovarian cancer patients. International Journal of Gynecological Cancer. (var.pagings). 2015. 25 (9 SUPPL. 1): 475.

140. Moore, K., Rimel, B. J., Achour, H., Naumov, G., Agarwal, S., Balser, J. and Monk, B. J. Safety and efficacy of niraparib in patients with advanced, relapsed, high-grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (QUADRA). International Journal of Gynecological Cancer. 2016. 26(784.

141. Parpos, P. and Bala, M. Comparison of dose intensity in clinical trial and real world settings for niraparib. Value in Health; 2018, Volume 21, Supplement 1, Page S44.

142. Petrelli, F., Borgonovo, K., Lonati, V., Parati, M. C., Cabiddu, M., Ghilardi, M., Tarantino, G. and Barni, S. Anemia associated with non-cytotoxic agents (Pd-[l]1, PARP and other targeted therapies): A review of the literature. Supportive Care in Cancer ; 2019, 27(1): S162-S163.

143. Pinilla Rello, A., Navarro Aznarez, H., Magallón Martínez, A., Abad Bañuelos, B., Pereira Blanco, O., Casajus Navasal, A., Abad Sazatornil, M. R. and Herrero Ibañez, A. Olaparib and niraparib safety profile in the clinical practice of a tertiary-level hospital. European Journal of Hospital Pharmacy 2019; 26: A227-A228.

144. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer (OC) treated with niraparib: results from the ENGOT-OV16/NOVA Trial. Annals of oncology. 2017. Conference: 42nd ESMO Congress, ESMO 2017. Spain. 28(Supplement 5):v330.

145. Randall, L. M., Aydin, E., Louie-Gao, M., Hazard, S. and Westin, S. N. A retrospective analysis of real-world tumor brca (TBRCA) testing trends in ovarian cancer (OC) before and after parp inhibitor approvals. International Journal of Gynecological Cancer; 2018, 28: 809-810.

146. Rimel B.J.; Secord A.A.; Geller M.A.; Miller D.S.; Cloven N.; Fleming G.F.; Hendrickson A.E.W.; Azodi M.; DiSilvestro P.; Oza A.M.; Cristea M.; Berek J.S.; Chan J.K.; Matei D.E.; Li Y.; Sun K.; Luptakova K.; Matulonis U.A.; Monk B.J.; Moore K.N. Safety and Efficacy Results of Retreatment With a PARP Inhibitor Monotherapy in Late-Line Recurrent Ovarian Cancer: Results From a Subset of the QUADRA Trial. Gynecologic Oncology. Conference: 2019 WAGO ANNUAL MEETING. Hyatt Regency Huntington Beach, United States. 156 (3) (pp e4-e5), 2020. Date of Publication: March 2020.

147. Sackeyfio, A., Gill, J., Hettle, R., Siddiqui, K., Friedlander, M. and Ledermann, J. A. Comparative efficacy and safety of olaparib 400 mg capsules BID and niraparib 300 mg tablets QD as maintenance treatment after response to chemotherapy in patients with platinum-sensitive relapsed non-germline BRCA-mutated ovarian cancer (PSROC). Value in Health. 2017. 20(9):A412 (abstrakt)

148. Sackeyfio, Alfred W & Nussey, F & Friedlander, Michael & Pujade-Lauraine, E. (2018). Comparative efficacy and tolerability of the PARP inhibitors, olaparib 300 mg tablets BID, niraparib 300 mg capsules QD and rucaparib 600 mg

tablets BID as maintenance treatment in BRCA -mutated (BRCAm) platinum-sensitive relapsed ovarian. Gynecologic Oncology. 149. 43-44. 10.1016/j.ygyno.2018.04.094 (abstrakt, poster).

149. Schram, A. M., Aghajanian, C. A. and Hyman, D. M. Niraparib in Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2017, 376 (8): 801.

150. Sultan, A., Swarup, S., Zaw, M., Han, M. M., Myat, Y. M., Aung, H. H., Zin, M. M. M., Panigrahi, K. and Thein, K. Z. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials to evaluate the risk of hematological toxicities in patients with cancer treated with poly adenosine diphosphate ribose polymerase (PARP) inhibitors. Journal of Clinical Oncology. 2018. 36 (34): 217.

151. Swarup, S., Sultan, A., Zaw, M., Yendala, R., Han, M. M., Myat, Y. M., Yu, N. H., Panigrahi, K. and Thein, K. Z. Risk of health-related quality-of-life events and pulmonary toxicities in patients with cancer treated with poly adenosine diphosphate ribose polymerase inhibitors: A meta-analysis of seven phase III trials. Journal of Clinical Oncology. 2018. 36(34): 213.

152. Thaker P.; Travers K.; Karki C.; Patel R.P.; Krebsbach C.; Harrow B.; Westin S.N. Evaluation of niraparib 200 mg/d as maintenance therapy in recurrent ovarian cancer and associated thrombocytopenia in a real-world US setting. Annals of Oncology. Conference: 44th ESMO Congress. Spain. 30 (Supplement 5) (pp v411), 2019.

153. Thein, K. Z., Sultan, A., Zaw, M. H., Han, M. M., Hein, A. M., Aung, H. H., Awasthi, S., Jones, C., Hardwicke, F. and D'Cunha, N. A systematic review and meta- analysis of randomized controlled trials to evaluate the risk of gastrointestinal and hepatic toxicities in patients with recurrent ovarian cancer treated with poly adenosine diphosphate ribose polymerase inhibitors maintenance. Annals of Oncology ; 2018, 29 : viii346.

154. Thein, K. Z., Sultan, A., Zaw, M. H., Han, M. M., Yendala, R., Zin, M. M., Awasthi, S., D'Cunha, N., Hardwicke, F. and Jones, C. Risk of secondary hematological malignancies and hematological toxicities in recurrent ovarian cancer patients treated with poly adenosine diphosphate ribose polymerase (PARP) inhibitors maintenance. Annals of Oncology. 2018. 29(viii343-viii344.

155. Thein, K. Z., Sultan, A., Zaw, M. H., Han, M. M., Yu, N. H., Igid, H. P., Jones, C., D'Cunha, N., Awasthi, S. and Hardwicke, F. Risk of health-related quality of life events and pulmonary toxicities in recurrent ovarian cancer patients treated with poly adenosine diphosphate ribose polymerase (PARP) inhibitors maintenance. Annals of Oncology ; 2018, 29: viii627-viii628.

156. Thein, K. Z., Sultan, A., Zaw, M., Swarup, S., Han, M. M., Myat, Y. M., Jones, C., Hardwicke, F. L. and Awasthi, S. Discontinuation of poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibitors due to adverse events in patients with recurrent ovarian cancer: A meta-analysis of three phase III trials. Journal of Clinical Oncology. 2018. 36(34).

157. Timms, K., Neff, C., Abkevich, V., Jones, J. T., Kolquist, K. A., Mirza, M., Lanchbury, J., Mikule, K., Agarwal, S., Hartman, A. R. and et al. DNA repair deficiencies in ovarian cancer: genomic analysis of high grade serous ovarian tumors from the NOVA study. European journal of cancer. (var.pagings). 2015. 51(S97-S98.

158. Wang, J., Zhang, Z. Y., Mirza, M. R., Gilbert, L., Fabbro, M., Tinker, A. V., Wang, X., Redondo, A., Berek, J. S., Woelber, L., Pentikis, H. S., Moore, K. N., Lorusso, D., Benigno, B., Hazard, S. J., Follana, P., Rimel, B. J., Matulonis, U. A., Agarwal, S. and Kansra, V. The exposure-response relationship of niraparib in patients with gBRCAmut and non-gBRCAmut: Results from the ENGOT-OV16/NOVA Trial. Annals of Oncology. 2017. 28(v331-v332.

159. Wilcoxen, K. M., Becker, M., Neff, C., Abkevich, V., Jones, J. T., Hou, X., Wang, Y., Hartman, A. R., Al-Hilli, M. M., Gutin, A., Agarwal, S., Timms, K. and Haluska, P. Use of homologous recombination deficiency (HRD) score to enrich for niraparib sensitive high grade ovarian tumors. Journal of Clinical Oncology. 2015. 33(15).

160. Wilcoxen, K., Neff, C., Abkevich, V., Jones, J. T., Kolquist, K., Mirza, M., Lanchbury, J., Mikule, K., Agarwal, S., Hartman, A. R., Gutin, A. and Timms, K. Homologous recombination deficiency (HRD) of high grade serous ovarian tumors from the NOVA Phase III clinical study. Molecular Cancer Therapeutics. 2015. 14(12).

161. Wu X, Zhu J, Yin R, Yang J, Wu L, Liu J, Liu Z, Wang J, Gao Y, Wang D, Lou G, Yang H, Kong B, Huang Y, Zhou Q, Wen H, Hou J, Zhang C, Hei Y. A prospective evaluation of tolerability of niraparib dosing based on baseline body weight (BW) and platelet (plt) count: blinded pooled interim safety data from the NORA study. Annals of oncology, 2019, 30, v411

162. Zaw, M., Sultan, A., Swarup, S., Han, M. M., Myat, Y. M., Htwe, K. K., Hein, A. M., Yang, T. and Thein, K. Z. Risk of gastrointestinal and hepatic toxicities in patients with cancer treated with poly adenosine diphosphate ribose polymerase inhibitors: A meta-analysis of seven phase III trials. Journal of Clinical Oncology 36, no. 34_suppl (December 01, 2018) 219-219.

Brak dostępu do publikacji

163. Fischer, S. Ovarian cancer: Niraparib with good long-term tolerability. Arzneimitteltherapie. 2019. 37(1-2):43-44.

12.6. Badania wyłączone z przeglądu systematycznego dla olaparybu

Nieadekwatna populacja

1. Ang, J. E., Clarkson-Jones, J. A., Swaisland, H., Brunetto, A. T., Lal, R., Farnsworth, A. P., Molife, L. R., Kaye, S. B., Carmichael, J., and De Bono, J. S, European Journal of Cancer, Supplement 2010 (8): 128-129
2. Bundred, N., Gardovskis, J., Jaskiewicz, J., Eglitis, J., Paramonov, V., McCormack, P., Swaisland, H., Cavallin, M., Parry, T., Carmichael, J., and Dixon, J. M., Evaluation of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the PARP inhibitor olaparib: a phase I multicentre trial in patients scheduled for elective breast cancer surgery, Invest New Drugs. 2013 Aug;31(4):949-58
3. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN et al.: Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. Lancet 2010, 376: 235-244.
4. Choy E, Butrynski J, Harmon D, Morgan J, George S, Wagner A et al.: Translation of preclinical predictive sensitivity of Ewing sarcoma to PARP inhibition: Phase II study of olaparib in adult patients with recurrent/metastatic Ewing sarcoma following failure of prior chemotherapy. BMC Cancer 2014, 14: 813.
5. De HR, Verhagen C, Hageman F, Van Den Brekel M, Verheij M, Vens C: The PARP inhibitor olaparib is effective as radiosensitizer in head and neck cancer. Head Neck 2015;37:E16-E17.
6. Bang YJ, Im SA, Lee KW, Cho JY, Song EK, Lee KH, Kim YH, Park JO, Chun HG, Zang DY, Fielding A, Rowbottom J, Hodgson D, O'Connor MJ, Yin X, Kim WH: Randomized, Double-Blind Phase II Trial With Prospective Classification by ATM Protein Level to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Olaparib Plus Paclitaxel in Patients With Recurrent or Metastatic Gastric Cancer. LID - JCO.2014.60.0320 [pii]. J Clin Oncol 2015;2015 Aug 17.
7. Robson M, Tutt A, Balma+-a J, Kaufman B, Garber J, Geyer C, Ford J, Sharma P, Stuart M, Mann H, Fasching PA: OlympiA, Neo-Olympia and OlympiAD: Randomized phase III trials of olaparib in patients (pts) with breast cancer (BC) and a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAmut). Cancer Res 2015;75.

Nieadekwatna interwencja

8. Balmana J, Tung NM, Isakoff SJ, Gra B, Ryan PD, Rafi R, Tracy M, Winer E, Baselga J, Garber JE: Phase I, open-label study of olaparib plus cisplatin in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol 2012;30.
9. Balmana J, Tung NM, Isakoff SJ, Gra+-a B, Ryan PD, Saura C, Lowe ES, Frewer P, Winer E, Baselga J, Garber JE: Phase I trial of olaparib in combination with cisplatin for the treatment of patients with advanced breast, ovarian and other solid tumors. Ann Oncol 2014;25:1656-1663.
10. Bendell J, O'Reilly EM, Middleton MR, Chau I, Hochster H, Fielding A, Burke W, Burris H: Phase I study of olaparib plus gemcitabine in patients with advanced solid tumours and comparison with gemcitabine alone in patients with locally advanced/metastatic pancreatic cancer. Ann Oncol 2015;26:804-811.
11. Friedlander, M., Gebski, V., Gibbs, E., Davies, L., Bloomfield, R., Hilpert, F., Wenzel, L. B., Eek, D., Rodrigues, M., Clamp, A. and et al. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. The lancet. Oncology. 2018. 19(8):1126-1134.
12. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, Korach J, Huzarski T, Poveda A, Pignata S, Friedlander M, Colombo N, Harter P, Fujiwara K, Ray-Coquard I, Banerjee S, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, Pautier P20; 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 Sep;18(9):1274-1284. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2 (wraz z korektą: Lancet Oncol. 2017 Sep;18(9):e510. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30639-3).
13. Wendling P: AACR: Targeted combo active in triplenegative breast cancer, ovarian cancer. Oncol Rep 2015;11:28-29.
14. Liu, J. F., Barry, W. T., Birrer, M., Lee, J. M., Buckanovich, R. J., Fleming, G. F., Rimel, B. J., Buss, M. K., Nattam, S. R., Hurteau, J. and et al. Overall survival and updated progression-free survival outcomes in a randomized phase II study

of combination cediranib and olaparib versus olaparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology. 2019. 30(4):551-557.

Badania wtórne, przeglądy systematyczne, artykuły poglądowe, listy, komentarze, korekty

15. Pothuri, B. The circuitous path of PARP inhibitor development in epithelial ovarian cancer, Oncology 2012 Feb;26(2):144-6.
16. Ruiz-Schutz, V. C., Gomes, L. M., Mariano, R. C., de Almeida, D. V. P., Pimenta, J. M., Dal Molin, G. Z., Kater, F. R., Yamamura, R., Correa Neto, N. F., Maluf, F. C. and Schutz, F. A. Risk of fatigue and anemia in patients with advanced cancer treated with olaparib: A meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Rev Oncol Hematol. 2019. 141(163-173.
17. Sidaway, P. Olaparib maintenance moves to first line. Nat Rev Clin Oncol. 2018. 15(12):725.
18. Ma, J., Deng, H., Li, J., Hu, S., Yang, Y., Liu, S. and Han, X. Efficacy and safety of olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive ovarian cancer patients with BRCA mutations: a meta-analysis on randomized controlled trials. Cancer Manag Res. 2019. 11(3061-3078).
19. Ball, S., Sultan, A., Zaw, M. H. and Thein, K. Z. Secondary hematologic malignancies with poly adenosine diphosphate ribose polymerase inhibitors: Is the buzz real? -Insights from a meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. Journal of Geriatric Oncology. 2019. 10(3):518-520.
20. Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann JA: Intermediate clinical endpoints: A bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. Cancer 2015;121:1737-1746.
21. Ledermann J, Harter P, Gourley C: Correction to Lancet Oncol 2014; 15: 856. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2015;2015 Apr;16:e158-2045.
22. Irshad S, Tutt A: Clinical trials investigating parp inhibitors as single agents; 2015, pp 487-510.
23. Personalisierte Therapie des Ovarialkarzinoms mit Lynparza^{Gäó} (Olaparib): Effektive PARP-Inhibition bei BRCA-Mutationstr+Ągern: Oncol Res Treat 2015;38.
24. Jackson AL, Eisenhauer EL, Herzog TJ: Emerging therapies: Angiogenesis inhibitors for ovarian cancer. Expert Opin Emerg Drugs 2015;20:331-346.
25. Bixel K, Hays JL: Olaparib in the management of ovarian cancer. Pharmgenomics Pers Med 2015;2015 Aug 7;8:127-135.
26. Matulonis UA, Penson RT, Domchek SM, Kaufman B, Audeh MW, Kaye SB, Molife LR, Mann H, Robertson J, Coleman RL: Olaparib monotherapy in patients with advanced relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation: A multi-study sub-analysis. Gynecol Oncol 2015;137:8-9.
27. Penzvalto Z, Surowiak P, Gyorffy B: Biomarkers for systemic therapy in ovarian cancer. Curr Cancer Drug Targets 2014;14:259-273.
28. Kim G, Ison G, McKee AE, Zhang H, Tang S, Gwise T, Sridhara R, Lee E, Tzou A, Philip R, Chiu HJ, Ricks TK, Palmby T, Russell AM, Ladouceur G, Pfuma E, Li H, Zhao L, Liu Q, Venugopal R, Ibrahim A, Pazdur R: FDA Approval Summary: Olaparib Monotherapy in Patients with Deleterious Germline BRCA-Mutated Advanced Ovarian Cancer Treated with Three or More Lines of Chemotherapy. LID - clincanres.0887.2015 [pii]. Clin Cancer Res 2015;2015 Jul 17:ii
29. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Dougherty B, Orr M, Hodgson D, Barrett JC, Matulonis U: 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. Obstet Gynecol Surv 2015;69:594-596.
30. Lheureux S, Bowering V, Karakasis K, Oza AM: Safety evaluation of olaparib for treating ovarian cancer. Expert Opin Drug Saf 2015;14:1305-1316.
31. Schmutzler RK, Meindl A: The first targeted therapy in ovarian cancer permitted for BRCA1/2 mutation carriers. Med Genet 2015;27:228-230.
32. Smith HJ, Walters Haygood CL, Arend RC, Leath III CA, Straughn J: PARP inhibitors as maintenance therapy for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: Can we afford it? Gynecol Oncol 2015;137:9.

33. Tan DS, Kaye SB: Chemotherapy for Patients with BRCA1 and BRCA2-Mutated Ovarian Cancer: Same or Different? Am Soc Clin Oncol Educ Book 2015;2015:114-121

34. Tewari KS, Eskander RN, Monk BJ: Development of Olaparib for BRCA-Deficient Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. LID - clincanres.0088.2015 [pii]. Clin Cancer Res 2015;2015 Jul 13:ii.

35. Wiggans AJ, Cass GK, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J: Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2015;2015 May;$20;5:CD007929.

36. Dhillon KK, Taniguchi T: Resistance to parp inhibitors mediated by secondary brca1/2 mutations; 2015, pp 431-452.

37. Ferraris D: Overview of PARP inhibitor design and optimization; 2015, pp 183-203.

38. Fouillade C, Fouquin A, Boudra M-T, Favaudon V, Pennaneach V, Hall J: Radiosensitisation by poly(ADP-ribose) polymerase inhibition; 2015, pp 275-297.

39. Frampton JE: Olaparib: a review of its use as maintenance therapy in patients with ovarian cancer. BioDrugs 2015;2015 Apr;29:143-150.

40. Gómez-Raposo C, Mendiola M, Barriuso J, Hardisson D, Redondo A: From targeted therapy in ovarian cancer to personalizing therapy for ovarian cancer. Expert Opin Invest Drugs 2011;20:591-594.

41. Garces AH, Dias MSF, Paulino E, Ferreira CGM, De Melo AC: Treatment of ovarian cancer beyond chemotherapy: Are we hitting the target? Cancer Chemother Pharmacol 2015;75:221-234.

42. Gonzalez-Martin A, Sanchez-Lorenzo L, Bratos R, Marquez R, Chiva L: First-line and maintenance therapy for ovarian cancer: Current status and future directions. Drugs 2014;74:879-889.

43. Gunderson CC, Moore KN: BRACAnalysis CDx as a companion diagnostic tool for Lynparza. Expert Rev Mol Diagn 2015;2015 Sep;15:1111-1116.

44. Clamp A, Jayson G: PARP inhibitors in BRCA mutation-associated ovarian cancer. Lancet Oncol 2015;16:10-12.

45. Gunderson, C. C. and Moore, K. N. Olaparib: an oral PARP-1 and PARP-2 inhibitor with promising activity in ovarian cancer. Future Oncol. 2015;11(5):747-57

46. Khalique, S., Hook, J. M., and Ledermann, J. A. Maintenance therapy in ovarian cancer, Curr Opin Oncol. 2014 Sep;26(5):521-8

47. Banerjee, S. Kaye, S. PARP inhibitors in BRCA gene-mutated ovarian cancer and beyond, Curr Oncol Rep. 2011 Dec;13(6):442-9

48. Klastersky, J. A. Adverse events of targeted therapies, Current Opinion in Oncology:2014 (26):4, 395–402

49. Chen, Y., Zhang, L., and Hao, Q. Olaparib: a promising PARP inhibitor in ovarian cancer therapy. Arch Gynecol Obstet. 2013 Aug;288(2):367-74

50. Curtin, N. PARP inhibitors for anticancer therapy, Biochem Soc Trans. 2014 Feb;42(1):82-8

51. Dancey, J. Targeted therapies and clinical trials in ovarian cancer, Ann Oncol. 2013 Dec;24 Suppl 10:59-63

52. Debska, S., Kubicka, J., Czyzykowski, R., Habib, M., and Potemski, P. [PARP inhibitors--theoretical basis and clinical application] Postepy Hig Med Dosw (Online). 2012 May 30;66:311-21

53. Deeks, E. D. Olaparib: first global approval, Drugs. 2015 Feb;75(2):231-40

54. Elit, L. ,Hirte, H. Palliative systemic therapy for women with recurrent epithelial ovarian cancer: current options, Onco Targets Ther. 2013;6:107-18

55. Falci, C., Dieci, M. V., Guarneri, V., Solda, C., Bria, E., Tortora, G., and Conte, P. Maintenance therapy in epithelial ovarian cancer: From chemotherapy to targeted agents, Expert Rev Anticancer Ther. 2014 Sep;14(9):1041-50

56. Foley OW, Rauh-Hain JA, del Carmen MG, Recurrent epithelial ovarian cancer: An update on treatment. Oncology (Williston Park). 2013 Apr;27(4):288-94, 298.

57. Itamochi, H. and Kigawa, J. Clinical trials and future potential of targeted therapy for ovarian cancer, Int J Clin Oncol. 2012 Oct;17(5):430-40

58. Konstantinopoulos, P. A. and Cannistra, S. A. Comparing poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors with standard chemotherapy in BRCA-mutated, recurrent ovarian cancer: Lessons learned from a negative trial. J Clin Oncol. 2012 Feb 1;30(4):347-50

59. Lheureux, S. Oza, A. M. Olaparib for the treatment of ovarian cancer Expert Opinion on Orphan Drugs 2014, Vol. 2, No. 5 , 497-508

60. Lopez, J., Banerjee, S.,Kaye, S. B. New developments in the treatment of ovarian cancer-future perspectives Ann Oncol (2013) 24 (suppl 10): 69-76.

61. Weil, M. K. and Chen, A. P. PARP Inhibitor Treatment in Ovarian and Breast Cancer Curr Probl Cancer. 2011 Jan-Feb;35(1):7-50

62. Smolle, E., Taucher, V., Pichler, M., Petru, E., Lax, S., and Haybaeck, J. Targeting signaling pathways in epithelial ovarian cancer, Int. J. Mol. Sci. 2013, 14(5), 9536-9555

63. Shaw, H. M. and Hall, M., Emerging treatment options for recurrent ovarian cancer: the potential role of olaparib, Onco Targets Ther. 2013 Sep 3;6:1197-206

64. Sandhu, S. K., Yap, T. A., and de Bono, J. S., Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer treatment: A clinical perspective Eur J Cancer. 2010 Jan;46(1):9-20

65. Ratner, E. S., Sartorelli, A. C., and Lin, Z. P., Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: on the horizon of tailored and personalized therapies for epithelial ovarian cancer Curr Opin Oncol. 2012 Sep;24(5):564-71.

66. Pothuri, B. BRCA1-and BRCA2-related mutations: Therapeutic implications in ovarian cancer, Ann Oncol. 2013 Nov;24 Suppl 8:22-27

67. Penzvalto, Z., Surowiak, P., and Gyorffy, B., Biomarkers for systemic therapy in ovarian cancer , Curr Cancer Drug Targets. 2014 Mar;14(3):259-73.

68. NIHR, H. S. C. Olaparib for relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (Structured abstract), Health Technology Assessment.Database. 2013

69. Matsumoto, K., Onda, T., and Yaegashi, N. Pharmacotherapy for recurrent ovarian cancer: current status and future perspectives, Jpn J Clin Oncol. 2015 May;45(5):408-10.

70. Sandhu, S. K., Omlin, A., Hylands, L., Miranda, S., Barber, L. J., Riisnaes, R., Reid, A. H., Attard, G., Chen, L., Kozarewa, I., Gevensleben, H., Campbell, J., Fenwick, K., Assiotis, I., Olmos, D., Yap, T. A., Fong, P., Tunariu, N., Koh, D., Molife, L. R., Kaye, S., Lord, C. J., Ashworth, A., and de, Bono J. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of advanced germline BRCA2 mutant prostate cancer, Ann Oncol. 2013 May;24(5):1416-8.

71. Kaji, D., Miura, Y., and Takano, T., Olaparib in platinum-sensitive ovarian cancer, N Engl J Med 2012; 367:179-180

72. Hutchinson, L. Targeted therapies: PARP inhibitor olaparib is safe and effective in patients with BRCA1 and BRCA2 mutations, Nat Rev Clin Oncol. 2010 Oct;7(10):549.

73. Chan, S. L. and Mok, T. PARP inhibition in BRCA-mutated breast and ovarian cancers, Lancet 2010 Jul 24;376: 211-213

74. Markman, M.. Advanced ovarian cancer responds to PARP inhibitor: Comment. Oncology Report 2010:1548-5323

75. Gynaecological cancer: Olaparib as maintenance therapy for ovarian cancer, Nature Reviews Clinical Oncology 2012: 1759-4774

76. London, S. Ovarian cancer: Olaparib of most benefit with BRCA mutation, Oncology Report 2013 (12): 1548-5323

77. Li, S. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in BRCA mutation carriers, N Engl J Med 2009; 361:1707-1708

78. Gelmon, K. A., Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: A proof-of-concept trial: Tutt A, Robson M, Garber JE, et al (King's College London School of Medicine, UK; Memorial Sloan-Kettering Cancer Ctr, NY; Dana-Farber Cancer Inst, Boston, MA; et al) Lancet 376:235-244, 2010 Breast Diseases 2011 (22):181-182

79. Underhill, C., Toulmonde, M., and Bonnefoi, H. A review of PARP inhibitors: From bench to bedside, Ann Oncol. 2011 Feb;22(2):268-79.

80. Papeo, G., Casale, E., Montagnoli, A., and Cirla, A. PARP inhibitors in cancer therapy: An update, Expert Opin Ther Pat. 2013 Apr;23(4):503-14.

81. Martinek, I., Haldar, K., Gaitskell, K., Bryant, A., Nicum, S., Kehoe, S., and Morrison, J. DNA-repair pathway inhibitors for the treatment of ovarian cancer, Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jun 16;(6)

82. Marchetti, C., Imperiale, L., Gasparri, M. L., Palaia I., Pignata, S., Boni, T., Bellati, F., and Benedetti, Panici P. Olaparib, PARP1 inhibitor in ovarian cancer, Expert Opin Investig Drugs. 2012 Oct;21(10):1575-84

83. Luvero, D., Milani, A., and Ledermann, J. A. Treatment options in recurrent ovarian cancer: Latest evidence and clinical potential, Ther Adv Med Oncol. 2014 Sep;6(5):229-39.

84. Correction to Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: A randomised phase 2 trial [Lancet Oncol, 16 (2015) 87-97], The Lancet Oncology 2015 (16) 2

85. Tutt, A., Robson, M., Garber, J. E., Domchek, S. M., Audeh, M. W., Weitzel, J. N., Friedlander, M., Arun, B., Loman, N., Schmutzler, R. K., Wardley, A., Mitchell, G., Earl, H., Wickens, M., Carmichael, J., and Liedtke, C., The future is 'PARP' - Phase-II-activity of PARP inhibitor among patients with BRCA-deficient breast cancer, Breast Care, Vol. 5, No. 5, 10.2010, p. 364-365

Nieadekwatny rodzaj badania, nieadekwatny cel badania, brak adekwatnego komparatora, nieadekwatne punkty końcowe

86. Dockery, L. E., Tew, W. P., Ding, K. and Moore, K. N. Tolerance and toxicity of the PARP inhibitor olaparib in older women with epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2017. 147(3):509-513.

87. Matulonis, U. A., Penson, R. T., Domchek, S. M., Kaufman, B., Shapira-Frommer, R., Audeh, M. W., Kaye, S., Molife, L. R., Gelmon, K. A., Robertson, J. D., Mann, H., Ho, T. W. and Coleman, R. L. Olaparib monotherapy in patients with advanced relapsed ovarian cancer and a germline BRCA1/2 mutation: a multistudy analysis of response rates and safety. Ann Oncol. 2016. 27(6):1013-9.

88. Dougherty, B. A., Lai, Z., Hodgson, D. R., Orr, M. C. M., Hawryluk, M., Sun, J., Yelensky, R., Spencer, S. K., Robertson, J. D., Ho, T. W., Fielding, A., Ledermann, J. A. and Barrett, J. C. Biological and clinical evidence for somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 as predictive markers for olaparib response in high-grade serous ovarian cancers in the maintenance setting. Oncotarget. 2017. 8(27):43653-43661.

89. Domchek, S. M., Aghajanian, C., Shapira-Frommer, R., Schmutzler, R. K., Audeh, M. W., Friedlander, M., Balmana, J., Mitchell, G., Fried, G., Stemmer, S. M., Hubert, A., Rosengarten, O., Loman, N., Robertson, J. D., Mann, H. and Kaufman, B. Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline BRCA1/2 mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. Gynecol Oncol. 2016. 140(2):199-203.

90. Olaparib for the maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer with BRCA 1 or 2 mutations following response to prior platinum-based chemotherapy [ID735] (Project record): Health Technology Assessment Database 2015.

91. Lee JM, Liu J, Choyke PL, Elbuluk O, Turkbey IB, Trepel JB, Lee MJ, Cao L, Houston ND, Gordon N, Figg WD, Barry WT, Matulonis U, Birrer MJ, Ivy P, Kohn EC: Biomarker correlates from the randomized phase 2 trial of the PARP inhibitor olaparib (O) with or without the antiangiogenic TKI cediranib (C) in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer (NCT01116648). Journal of clinical oncology 2014;32.

92. Van Der Noll R, Marchetti S, Steeghs N, Beijnen JH, Mergui-Roelvink MWJ, Harms E, Rehorst H, Sonke GS, Schellens JHM: Long-term safety and anti-tumour activity of olaparib monotherapy after combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced breast, ovarian or fallopian tube cancer. Br J Cancer 2015;113:396-402

93. Wendling P: Combo olaparib/cediranib slows recurrent ovarian cancer. Oncol Rep 2014;8.

94. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, Ang JE, Gourley C, Karlan BY 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 with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol 2012, 30: 372-379.

95. Rolfo C, Swaisland H, Leunen K, Rutten A, Soetekouw P, Slater S, Verheul HMW, Fielding A, So K, Bannister W, Dean E: Effect of Food on the Pharmacokinetics of Olaparib after Oral Dosing of the Capsule Formulation in Patients with Advanced Solid Tumors. Adv Ther 2015;32:510-522.

96. Oza AM, Gibula D, Benzaquen AO, Poole C, Mathijssen RH, Sonke GS et al.: Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomized phase 2 trial. Lancet Oncol 2015; 16:87-97.

97. Lee JM, Tomita Y, Chiou V, Lee S, Yu M, Houston N, Lee MJ, Kohn EC, Trepel J: Distinct immune characteristics in women with deleterious germline BRCA1/2 mutations (gBRCAmut)-associated high-grade serous ovarian cancer (HGSOC). Gynecol Oncol 2015;137:44.

98. Lee JM, Gordon N, Trepel JB, Lee MJ, Yu M, Kohn EC: Development of a multiparameter flow cytometric assay as a potential biomarker for homologous recombination deficiency in women with high-grade serous ovarian cancer. J Transl Med 2015;2015 Jul 22;13:239-0604.

99. Munoz C: Use of PARPi to overcome cisplatin resistance in testicular tumours. Eur J Cancer 2012;48:S212.

100. Plummer R, Swaisland H, Leunen K, van Herpen CM, Jerusalem G, De GJ, Lolkema MP, Soetekouw P, Mau-Sorensen M, Nielsen D, Spicer J, Fielding A, So K, Bannister W, Molife LR: Olaparib tablet formulation: effect of food on the pharmacokinetics after oral dosing in patients with advanced solid tumours. Cancer Chemother Pharmacol 2015;2015 Aug 5

101. Pujade-Lauraine +, Combe P: Olaparib in ovarian cancer with BRCA mutation. Bull Cancer 2015;102:S82-S84.

102. Lee JM, Trepel JB, Choyke P, Cao L, Sissung T, Houston N, Yu M, Figg WD, Turkbey IB, Steinberg SM, Lee MJ, Ivy SP, Liu JF, Matulonis UA, Kohn EC: CECs and IL-8 Have Prognostic and Predictive Utility in Patients with Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian Cancer: Biomarker Correlates from the Randomized Phase-2 Trial of Olaparib and Cediranib Compared with Olaparib in Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian Cancer. Front Oncol 2015;2015 Jun 1;5:123.

103. Liu JF, Barry WT, Birrer M, Lee JM, Buckanovich RJ, Fleming GF 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.

104. Liu J, Barry WT, Birrer MJ, Lee JM, Buckanovich RJ, Fleming GF, Rimel B, Buss MK, Nattam SR, Hurteau J, Luo W, Quy P, Obermayer E, Whalen C, Lee H, Winer EP, Kohn EC, Ivy SP, Matulonis U: A randomized phase 2 trial comparing efficacy of the combination of the PARP inhibitor olaparib and the antiangiogenic cediranib against olaparib alone in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. Journal of clinical oncology 2014;32.

105. Norquist, B., Wurz, K. A., Pennil, C. C., Garcia, R., Gross, J., Sakai, W., Karlan, B. Y., Taniguchi, T., and Swisher, E. M., Secondary somatic mutations restoring BRCA1/2 predict chemotherapy resistance in hereditary ovarian carcinomas, J Clin Oncol. 2011 Aug 1;29(22):3008-15

106. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, Swenerton K, Robidoux A, Tonkin K et al.: Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. Lancet Oncol 2011, 12: 852-861.

107. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmana J et al.: Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germ-line BRCA1/2 mutation: An open-label phase II study. J Clin Oncol 2013, 33: 244-250.

108. Audeh MW, Carmichael J, Penson RT, Friedlander M, Powell B, Bell-McGuinn KM et al.: Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. Lancet 2010, 376: 245-251.

109. Fong, P. C., Boss, D. S., Yap, T. A., Tutt, A., Wu, P., Mergui-Roelvink, M., Mortimer, P., Swaisland, H., Lau, A., O'Connor, M. J., Ashworth, A., Carmichael, J., Kaye, S. B., Schellens, J. H., and de Bono, J. S. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers, N Engl J Med. 2009 Jul 9;361(2):123-34

110. Fong, P. C., Yap, T. A., Boss, D. S., Carden, C. P., Mergui-Roelvink, M., Gourley, C., De, Greve J., Lubinski, J., Shanley, S., Messiou, C., A'Hern, R., Tutt, A., Ashworth, A., Stone, J., Carmichael, J., Schellens, J. H., de Bono, J. S., and Kaye, S. B. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval, J Clin Oncol. 2010 May 20;28(15):2512-9

111. Lee, J. M., Hays, J. L., Annunziata, C. M., Noonan, A. M., Minasian, L., Zujewski, J. A., Yu, M., Gordon, N., Ji, J., Sissung, T. M., Figg, W. D., Azad, N., Wood, B. J., Doroshow, J., and Kohn, E. C., Phase I/Ib study of olaparib and carboplatin in BRCA1 or BRCA2 mutation-associated breast or ovarian cancer with biomarker analyses, J Natl Cancer Inst. 2014 May 19;106(6)

112. Yamamoto, N., Nokihara, H., Yamada, Y., Goto, Y., Tanioka, M., Shibata, T., Yamada, K., Asahina, H., Kawata, T., Shi, X., and Tamura, T. A Phase I, dose-finding and pharmacokinetic study of olaparib (AZD2281) in Japanese patients with advanced solid tumors, Cancer Sci. 2012 Mar;103(3):504-9

113. Hettle, R., Borrill, J., Suri, G., and Wulff, J. Generating health state utility values from fact-ovarian data collected in a phase II maintenance study in platinum sensitive recurrent ovarian cancer (study 19): A comparison of mapping algorithms, Value in Health 2014 (17) A646

114. Ang, J. E., Gourley, C., Powell, C. B., High, H., Shapira-Frommer, R., Castonguay, V., De, Greve J., Atkinson, T., Yap, T. A., Sandhu, S., Banerjee, S., Chen, L. M., Friedlander, M. L., Kaufman, B., Oza, A. M., Matulonis, U., Barber, L. J., Kozarewa, I., Fenwick, K., Assiotis, I., Campbell, J., Chen, L., de Bono, J. S., Gore, M. E., Lord, C. J., Ashworth, A., and Kaye, S. B., Efficacy of chemotherapy in BRCA1/2 mutation carrier ovarian cancer in the setting of PARP inhibitor resistance: a multi-institutional study, Clin Cancer Res October 1, 2013:5485-5493

115. De HR, Verhagen CVM, Hageman F, Oostendorp T, Di CA, O'Connor MJ, Jonkers J, Van TB, Van Den Brekel MWM, Verheij M, Vens C: The PARP inhibitor olaparib is effective as radiosensitizer at 10-fold lower doses than as single agent. Radiother Oncol 2015;115:S298-S299.

116. Kehoe, S. Olaparib and ovarian cancer-overall survival outcomes. Lancet Oncol. 2016. 17(11):1474-1475.

Doniesienia konferencyjne (abstrakty, postery), komenatarze, wyniki cząstkowe

117. Matulonis UA, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: overall survival adjusted for post-progression PARP inhibitor therapy. SGO 2015, Gynecologic Oncology 137,8; 2015: 2-91.

118. Matulonis UA, Harter P, Gourley C, et al. Analysis of intermediate clinical endpoints from a Phase II trial of olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). Abstracts / Gynecologic Oncology 133 (2014) 2–207: 132 — Focused Plenary.

119. Burki, T. K. Maintenance olaparib in advanced ovarian cancer. Lancet Oncol. 2018. 19(12):e671.

120. Callens, C., Vaur, D., Soubeyran, I., Rouleau, E., Just, P. A., Guillerm, E., Golmard, L., Goardon, N., Sevenet, N., Cabaret, O. and et al. BRCA1&2 tumoral and germline status for ovarian cancer patients in first line setting within the PAOLA-01 trial. Annals of oncology. 2017. 28(v332?v333.

121. Dougherty B, Ledermann JA, Lai Z, et al. Analysis of candidate homologous repair deficiency genes in a clinical trial of olaparib in patients (pts) with platinumsensitive, relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5536).

122. Dockery, L., Tew, W., Moore, K. and Ding, K. Tolerance and toxicity of the PARP inhibitor olaparib in older women with ovarian cancer. Gynecologic oncology. Conference: 2016 annual meeting of the western association of gynecologic oncologists, WAGO 2016. United states. 2017. 147(1):197-198.

123. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinumsensitive relapsed serous ovarian cancer (SOC) and a BRCA mutation (BRCAm). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 5505).

124. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Phase 2 randomized placebo-controlled study of olaparib (AZD2281) in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). Abstracts presented at the 17th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology - Plenary Oral Presentations. International Journal of Gynecological Cancer. Volume 21, Supplement 3, October 2011.

125. Matulonis UA, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: overall survival adjusted for post-progression PARP inhibitor therapy. SGO 2015.

126. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott S, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Fielding A, Spencer S, Mann H, Bennett B, Parry D, Matulonis U, Health-related quality of life (HRQoL) during olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC) and a BRCA mutation (BRCAm).

127. Lheureux, S., Ledermann, J. A., Kaye, S. B., Gourley, C., Friedlander, M., Bowtell, D., De, Greve J., De, Fazio A., Shapira-Frommer, R., De Bono, J. S., Audeh, M. W., Kohn, E. C., Alsop, K., Scott, C. L., Matulonis, U., Kaufman, B., Burger, B., Robertson, J. D., Ho, T., and Oza, A. M., Characterization of ovarian cancer long-term responders on olaparib, J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5534)

128. Lheureux, S., Ledermann, J., Kaye, S., Gourley, C., Friedlander, M., Bowtell, D., De, Greve J., DeFazio, A., Frommer, R., De Bono, J. S., Audeh, M. W., Kohn, E., Alsop, K., Scott, C., Matulonis, U., Kaufman, B., Burger, B., Robertson, J., Ho, T., and Oza, A. A pilot integrated analysis of long-term benefit of olaparib in ovarian cancer: Results of feasibility testing International Journal of Gynecological Cancer 2014, 24 (9) 141 - 142.

129. Tolerability of olaparib tablets as maintenance therapy in patients with BRCA-mutated (BRCAm) platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC): phase III SOLO2/AGO-OVAR2.23 trial , AGO Study Group & GINECO. Geburtshilfe und frauenheilkunde. 2018. 78(10).

130. Hirst C, Parry D, Alsop K, De FA, Fereday S, Mitchell G et al.: Survival in patients with BRCA mutation-positive platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol 2014, 32.

131. Friedlander, M., Gebski, V., Gibbs, E., Bloomfield, R., Hilpert, F., Wenzel, L. B., Joly, F., Eek, D., Rodrigues, M., Clamp, A. and et al. Health-related quality of life (HRQOL) and patient-centred outcomes with olaparib maintenance post-

chemotherapy in patients with germline BRCA-mutated platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). International journal of gynecological cancer. 2017. 27(1941).

132. Friedlander, M., Gourlety, C., Matulonis, U., Shirinkin, V., Selle, F., Scott, C., Safra, T., Fielding, A., Rowe, P. and Ledermann, J. A. Clinically significant long-term maintenance treatment with olaparib in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). International Journal of Gynecological Cancer. 2017. 27(13).

133. Kanjanapan, Y., Lheureux, S., May, T., Wilson, M. K., Bernardini, M., Shaw, P. A., Vergote, I., Brenton, J. D., Provencher, D. M., McNeish, I. A. and et al. Phase II open-label randomized multi-centre study of neoadjuvant olaparib in patients (pts) with platinum sensitive (PS) relapsed high grade serous ovarian cancer (OC): the NEO trial. Journal of clinical oncology. 2017. 35(15)

134. Liu, J., Yin, R., Wu, L., Zhu, J., Lou, G., Wu, X., Zhou, Q., Gao, Y., Kong, B., Lu, X. and et al. Olaparib maintenance monotherapy improves progression-free survival (PFS) in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC): solo2 study-China cohort. International journal of gynecological cancer. 2018. 28(49-50).

135. Liu, J. F., Barry, W. T., Birrer, M. J., Lee, J. M., Buckanovich, R. J., Fleming, G. F., Rimel, B., Buss, M. K., Nattam, S. R., Hurteau, J. and et al. Overall survival and updated progression-free survival results from a randomized phase 2 trial comparing the combination of olaparib and cediranib against olaparib alone in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. Journal of clinical oncology. 2017. 35(15)

136. Lowe, E. S., Jayawardene, D. and Penson, R. T. SOLO3: a randomized phase III trial of olaparib versus chemotherapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer patients with a germline BRCAI/2 mutation (gBRCAmut). Journal of clinical oncology. 2016. 34

137. Matulonis, U., Friedlander, M., Du Bois, A., Gourley, C., Vergote, I., Rustin, G. J. S., Scott, C. L., Meier, W., Shapira-Frommer, R., Safra, T. and et al. Frequency, severity and timing of common adverse events (AEs) with maintenance olaparib in patients (pts) with platinumsensitive relapsed serous ovarian cancer (PSR SOC). Journal of clinical oncology. 2015. 33(15 SUPPL. 1)

138. Penson, R., Kaminsky-Forrett, M. C., Ledermann, J., Brown, C., Plante, M., Korach, J., Huzarski, T., Gomez De Liano Lista, A., Pisano, C., Friedlander, M., Colombo, N., Gropp-Meier, M., Nakai, H., Sonke, G. S., Kim, J. W., Vergote, I., Allen, A. and Pujade-Lauraine, E. Efficacy of olaparib maintenance therapy in patients (pts) with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSROC) by lines of prior chemotherapy: Phase III SOLO2 trial (ENGOT Ov-21). Annals of Oncology. 2017. 28(v331).

139. Pujade-Lauraine, E., Colombo, N., Glasspool, R., Asselain, B., Huzarski, T., Korach, J., Marme, F., Mirza, M. R., Redondo, A., Scambia, G., Blakeley, C., Milner, A., Selle, F. and Vergote, I. Oreo phase IIIB trial: Olaparib maintenance retreatment in platinum-sensitive, relapsed epithelial ovarian cancer patients previously treated with a parp inhibitor (PARPI). International Journal of Gynecological Cancer. 2017. 27(1634-1635).

140. Pujade-Lauraine, E., Colombo, N., Glasspool, R., Asselain, B., Huzarski, T., Korach, J., Marme, F., Mirza, M. R., Redondo, A., Scambia, G. and et al. Oreo phase IIIB trial: olaparib maintenance retreatment in platinum-sensitive, relapsed epithelial ovarian cancer patients previously treated with a parp inhibitor (PARPI). International journal of gynecological cancer. 2017. 27(1634-1635).

141. Pujade-Lauraine, E., Ledermann, J. A., Penson, R. T., Oza, A. M., Korach, J., Huzarski, T., Poveda, A., Pignata, S., Friedlander, M. and Colombo, N. Treatment with olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: Results from the phase III SOLO2 study. Gynecologic Oncology. 2017. 145(219-220).

142. Ray-Coquard, I., Selle, F., Harter, P., Cropet, C., Marth, C., Vergote, I., Fujiwara, K., Gonzalez-Martin, A., Pignata, S., Colombo, N. and et al. PAOLA-1: an ENGOT/GCIG phase III trial of olaparib versus placebo combined with bevacizumab as maintenance treatment in patients with advanced ovarian cancer following first-line platinum-based chemotherapy plus bevacizumab. Journal of clinical oncology. 2016. 34.

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu dla analizowanej interwencji (PICOS)..... 18

Tabela 2. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla komparatora (zgodnie z PICOS)^ 19

Tabela 3. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanego przeglądu systematycznego 30

Tabela 4. Skuteczność: przeżycie bez progresji choroby w podgrupach: *non-gBRCAmut* oraz *BRCAwt*; NIR vs PL (*NOVA*) 55

Tabela 5. Skuteczność: przeżycie całkowite w populacji *non-gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*) 56

Tabela 6. Skuteczność: CFI, TFST oraz częstość stosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej w populacji *non-gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*) 56

Tabela 7. Skuteczność: PFS2 w populacji *non-gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*) 57

Tabela 8. Skuteczność: ocena objawów choroby wg FOSI w populacji *non-gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*) 59

Tabela 9. Skuteczność: ocena jakości życia wg EQ-5D-5L w populacji *non-gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*) 60

Tabela 10. Wpływ AEs na jakość życia w populacji *non-gBRCAmut* (*NOVA*) 60

Tabela 11. Czas bez objawów i toksyczności w populacji *non-gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*) 61

Tabela 12. Przerwanie leczenia ogółem, z powodu AEs oraz z powodu progresji choroby w populacji pacjentek *non-gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*) 62

Tabela 13. Poszczególne (niehematologiczne) AEs ≥2 stopnia nasilenia w populacji *non-gBRCAmut* (NOVA) 63

Tabela 14. Zdarzenia niepożądane w populacji ogółem; NIR vs PL (*NOVA*) 64

Tabela 15. Zdarzenia niepożądane związane z mielosupresją w populacji ogółem; NIR vs PL (*NOVA*) 66

Tabela 16. Poszczególne AEs w populacji ogółem; NIR vs PL (*NOVA*) 69

Tabela 17. Toksyczność hematologiczna (TEAEs) ≥3 stopnia nasilenia w populacji ogółem w poszczególnych okresach obserwacji (*Juden 2019*) [25] 73

Tabela 18. TEAEs w jakimkolwiek stopniu nasilenia w populacji ogółem w poszczególnych okresach obserwacji (*Juden 2019*) [25] 74

Tabela 19. Metodologia badań włączonych do analizy pośredniej (ocena heterogeniczności metodologicznej) 78

Tabela 20. Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego 81

Tabela 21. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego 83

Tabela 22. Skuteczność: przeżycie bez progresji choroby w populacji *gBRCAmut+sBRCAmut* oraz w populacji *gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*) 86

Tabela 23. Skuteczność: przeżycie całkowite w populacji *gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*) 88

Tabela 24. Skuteczność: CFI, TFST oraz częstość stosowania kolejnej terapii przeciwnowotworowej w populacji *gBRCAmut*; NIR vs PL (NOVA) 88

Tabela 25. Skuteczność: PFS2 w populacji *gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*) 89

Tabela 26. Skuteczność: ocena objawów choroby wg FOSI w populacji *gBRCAmut;* NIR vs PL *(NOVA)* 91

Tabela 27. Skuteczność: ocena jakości życia wg EQ-5D-5L w populacji *gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*) 92

Tabela 28. Wpływ AEs na jakość życia w populacji *gBRCAmut* (*NOVA*) 92

Tabela 29. Czas bez objawów i toksyczności (TWiST) oraz PFS i TOX w populacji *gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*) 93

Tabela 30. Przerwanie leczenia ogółem, z powodu AEs oraz z powodu progresji choroby w populacji pacjentek *gBRCAmut*; NIR vs PL (*NOVA*) 94

Tabela 31. Przerwanie leczenia ogółem, z powodu AEs oraz z powodu progresji choroby w populacji ogółem; NIR vs PL (*NOVA*) 94

Tabela 32. Poszczególne (niehematologiczne) AEs ≥2 stopnia nasilenia w populacji *gBRCAmut* (*NOVA*)..... 95

Tabela 33. Zdarzenia niepożądane w populacji ogółem; NIR vs PL (*NOVA*) 97

Tabela 34. Poszczególne AEs w populacji ogółem; NIR vs PL (*NOVA*) 98

Tabela 35. Wyniki analizy skuteczności na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego; NIR vs OLP 103

Tabela 36. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego; NIR vs OLP ... 104

Tabela 37. Zdarzenia niepożądane ogółem oraz w poszczególnych stopniach nasilenia (*Gallagher 2019)*..... 108

Tabela 38. Zwiększenie dawki, przerwanie terapii, redukcja dawki oraz przerwanie leczenia u pacjentów otrzymujących niraparyb w dawce 200 mg/dzień (N=153) oraz w kohorcie pacjentów, u których wystąpiło ≥1 z trzech najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (N=57). 109

Tabela 39. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia uznane za związane z leczeniem, występujące u ≥3% pacjentów (*QUADRA*) 115

Tabela 40. Zdarzenia niepożądane raportowane w populacji <70 i ≥70 roku życia na podstawie badania *NOVA*, NIR vs PL (*Fabbro 2019*) 118

Tabela 41. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) zaraportowane podczas fazy *cross-over (Moore 2018)*..... 125

Tabela 42. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) w stopniu ciężkości ≥3 występujące u ≥10% pacjentów zaraportowane podczas fazy dawkowania niraparybu raz na dobę *(Moore 2018)*..... 125

Tabela 43. Wartości wyjściowe QTcF, wartości QTcF w kolejnych punktach czasowych po podaniu dawki niraparybu, zmiana od wartości wyjściowej *(Moore 2019)*..... 127

Tabela 44. TEAE raportowane u ≥ 10% pacjentów w całej populacji niraparybu w zależności od dawki *(Berek 2018)* .. 129

Tabela 45. TEAE w stopniu ≥3 zgłaszane u ≥5% pacjentów, w zależności od dawki (*Berek 2018)*..... 130

Tabela 46. Hematologiczne TEAE stopnia 3 i 4 zgłaszane podczas lub po 4. miesiącu według dawki stosowanej na początku 4. miesiąca (*Berek 2018)* 133

Tabela 47. Wyjściowe liczba płytek krwi i zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia: trombocytopenia w ciągu 30 dni po podaniu pierwszej dawki niraparybu (*Berek 2018*)..... 133

Tabela 48. TEAE raportowane w ciągu 30 dni od pierwszej dawki niraparybu w zależności od masy ciała *(Berek 2018)*133

Tabela 49. TEAE dowolnego stopnia, zaraportowane w ciągu pierwszych 30 dni leczenia niraparybem, występujące u ≥5% pacjentów (*Berek 2018)*..... 134

Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazie *PubMed* (badania pierwotne i wtórne) - niraparyb 153

Tabela 51. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* (badania pierwotne i wtórne) - niraparyb..... 153

Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase* przez *Ovid* (badania pierwotne i wtórne) – niraparyb..... 154

Tabela 53. Strategia wyszukiwania w bazach badań w toku: *www.clinicaltrials.gov* oraz *www.clinicaltrialsregister.eu* - niraparib..... 154

Tabela 54. Strategia wyszukiwania w bazie *PubMed* (badania pierwotne i wtórne) - olaparyb..... 154

Tabela 55. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* (badania pierwotne i wtórne) - olaparib 155

Tabela 56. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase* przez *Ovid* (badania pierwotne i wtórne) - olaparyb..... 157

Tabela 57. Charakterystyka badania *NOVA* 161

Tabela 58. Charakterystyka badania *STUDY 19*..... 166

Tabela 59. Charakterystyka badania *Gallagher 2019*..... 170

Tabela 60. Charakterystyka badania *QUADRA* (*Moore 2019)*..... 173

Tabela 61. Charakterystyka subanalizy badania *NOVA* - wpływ niraparybu na repolaryzację serca (*Moore 2019*) 175

Tabela 62. Charakterystyka subanalizy badania *NOVA* - ocena wpływu pożywienia na farmakokinetykę niraparybu (*food effect study*, FE) 177

Tabela 63. Analiza skuteczności w populacji ogółem; NIR vs PL (*NOVA*) 180

Tabela 64. Skuteczność: przeżycie bez progresji choroby w subpopulacji *HRDneg*; NIR vs PL (*NOVA*) 183

Tabela 65. Skuteczność: przeżycie bez progresji choroby w populacji *gBRCAmut* oraz *BRCAmut*; OLP vs PL (*STUDY 19*) 186

Tabela 66. Skuteczność: przeżycie całkowite w populacji *BRCAmut;* OLP vs PL (*STUDY 19*) 187

Tabela 67. Skuteczność: TFST w populacji *BRCAmut;* OLP vs PL (*STUDY 19*) 187

Tabela 68. Przerwanie leczenia ogółem, z powodu AEs oraz z powodu progresji choroby w populacji ogółem; OLP vs PL (*STUDY 19*) 188

Tabela 69. Zdarzenia niepożądane w populacji ogółem; OLP vs PL (*STUDY 19*) 188

Tabela 70. Poszczególne zdarzenia niepożądane w populacji ogółem; OLP vs PL (*STUDY 19*) 189

Tabela 71. Schemat redukcji dawki w przypadku toksyczności niehematologicznej (*NOVA*) 191

Tabela 72. Schemat modyfikacji/redukcji dawki w przypadku toksyczności hematologicznej (*NOVA*) 192

Tabela 73. Wpływ modyfikacji dawkowania na TEAE ≥3 stopnia (*NOVA*) 193

Tabela 74. Wyniki wyszukiwania badań nieopublikowanych 195

Tabela 75. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań *NOVA oraz STUDY 19* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias*" 196

Tabela 76. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE 196

Tabela 77. Ocena badań obserwacyjnych w skali NICE (*QUADRA, Gallagher 2019*) 197

Tabela 78. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [10] 197

Tabela 79. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2 201

Tabela 80. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 (*Cook 2019, Jiang 2019, Yi 2019, Chen 2018*) 201

Tabela 81. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 (*Liu 2018, Mittica 2018, Stropoli 2018, Taylor 2018*) 203

Tabela 82. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 (*Walsh 2018, Heo 2018, Sisay 2017, Zhou 2017*) 205

Tabela 83. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 (*Kerliu 2020, Haddad 2020, Gu 2020)* 207

14. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Przepływ pacjentów włączonych do badania *NOVA* [16]..... 53

Wykres 2. Ocena skuteczności: PFS2-PFS w populacji ogółem (*Matulonis 2017*)..... 58

Wykres 3. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły TEAE w populacji *gBRCAmut* oraz *non-gBRCAmut*; niraparyb vs placebo (*cut off:* wrzesień 2017) [24] 73

Wykres 4. Ocena skuteczności: PFS2-PFS w populacji ogółem (*Matulonis 2017*)..... 90

Wykres 5. Odsetki pacjentów, u których wystapiły TEAE w populacji *gBRCAmut* oraz *non-gBRCAmut*; niraparyb vs placebo (*cut off*: wrzesień 2017) [24] 102

Wykres 6. Odsetki pacjentów u których wystąpiły AEs w populacji pacjentów z badania *real-world* oraz z badania RCT *NOVA* (*Gallagher 2019*)..... 109

Wykres 7. Hematologiczne TEAE (wszystkie stopnie) zaraportowane w ciągu 1-5 miesięcy podawania niraparybu (*Berek 2018*) 131

Wykres 8. Szacowane prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji w zależności od dawki dla pacjentów: (A) *gBRCAmut* i (B) *non-gBRCAmut* (*Berek 2018*) 132

Wykres 9. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): niraparyb 159

Wykres 10. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla komparatora (olaparyb) 160