

Analiza Kliniczna

Zejula[®] (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę GSK Services Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 28 stycznia 2021 r.

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	9
ANALIZA KLINICZNA	13
1 Cel opracowania.....	14
2 Metodyka	14
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	14
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	15
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	16
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	17
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	18
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	18
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	18
2.2 Ocena bezpieczeństwa	19
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	19
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	19
2.5 Analiza statystyczna.....	20
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	21
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	33
5 Niraparyb vs PBO – badanie RCT.....	35
5.1 Opis metodyki włączonych badań	35
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	44
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	44
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	48
5.2.3 Zgodność populacji badania <i>PRIMA</i> z populacją wnioskowanego programu lekowego – ocena wiarygodności zewnętrznej	53
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	61
5.4 Skuteczność kliniczna.....	64
5.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	65
5.4.1.1 Analiza końcowa w ocenie niezależnej komisji	65
5.4.1.2 Analiza w podgrupach wyróżnionych względem schematu początkowego dawkowania	67

5.4.1.3	Analiza eksploracyjna w ramach wybranych podgrup chorych	68
5.4.1.4	Analiza w ocenie badaczy	75
5.4.1.5	Analizy wrażliwości	76
5.4.2	Przeżycie całkowite (OS).....	78
5.4.3	Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST)	79
5.4.4	Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2).....	81
5.4.5	Jakość życia i nasilenie objawów (PROs).....	82
5.5	Bezpieczeństwo	88
5.5.1	Poszczególne kategorie AEs	88
5.5.2	Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	90
5.5.3	TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	92
5.5.4	AEs prowadzące do redukcji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia	96
5.5.5	Poszczególne AEs występujące w trakcie leczenia (TEAEs)	98
5.5.5.1	Ocena zdarzeń hematologicznych z podziałem na schemat terapii niraparybem ze stałą dawką początkową i zindywidualizowaną dawką początkową.....	111
5.5.5.2	Ocena zdarzeń hematologicznych z podziałem na chore < 65 lat i ≥ 65 lat.....	114
6	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	116
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	122
8	Badania w toku.....	125
9	Wyniki	127
10	Dyskusja	136
11	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	141
12	Wnioski końcowe	144
13	Załączniki.....	146
13.1	Odsetek pacjentów wypełniających formularz FOSI.....	146
13.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	147
13.2.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	147
13.2.2	Skala Jadad.....	152
13.2.3	Skala AMSTAR 2	152
13.2.4	Skala FOSI.....	159
13.2.5	EQ-5D-5L (EuroQoL 5-Dimension 5-Level).....	159
13.2.6	EORTC-QLQ-C30.....	160
13.2.7	EORTC-QLQ-OV28.....	160

13.1	Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania <i>PRIMA</i>	161
13.2	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	164
13.3	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	166
13.4	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 166	
13.5	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	167
13.6	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	167
13.7	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	173
13.8	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	174
13.8.1	Badanie <i>PRIMA</i>	174
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	180
	Spis Tabel	181
	Spis Wykresów	185
	Piśmiennictwo	186

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Aminotransferase</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (ang. <i>absolute neutrophil count</i>);
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Aminotransferase</i>)
bd.	Brak danych
BICR	Zaślepiąca, niezależna komisja centralna (ang. <i>blinded independent central review</i>).
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	Organizacja <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FIGO	System klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworów ginekologicznych (fr. <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>)
FSD	Stała dawka początkową (ang. <i>fixed starting dose</i>)
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor support</i>)
GGN	Górna granica normy
GM-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. <i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>)
hCG	Gonadotropina kosmówkowa
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRD	Podgrupa z mutacjami genów rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous-recombination deficiency</i>)
HRP	Podgrupa z brakiem mutacji genów rekombinacji homologicznej (HRP, ang. <i>homologous-recombination proficiency</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IDS	zabieg cytoredukcji odroczonej (ang. <i>interval debulking surgery</i>)

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

IQR	rozstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>interquartile range</i>)
IS	Istotne statystycznie
ISD	Zindywidualizowana stała dawka początkowa (ang. <i>individualized starting dose</i>),
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
MCID	Minimalna istotna klinicznie różnica (z ang. <i>minimal clinically important difference</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MDS	Zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myelodysplastic syndrome</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
ND	Nie dotyczy
NIR	Niraparyb
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i>)
PARP	Enzym polimeraza poli (ADP-rybozy)
PBO	Placebo
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PRAC	Europejska komisja odpowiedzialna za ocenę ryzyka związanego z lekami dopuszczonymi do obrotu (ang. <i>pharmacovigilance risk assessment committee</i>)
PRES	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. <i>posterior reversible leukoencephalopathy syndrome</i>)
PRISMA	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (ang. <i>preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>)
PRO	Punkty końcowe zgłaszane przez pacjentów (ang. <i>patient-reported outcome</i>)
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

RECIST	Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. <i>response evaluation criteria in solid tumors</i>)
ROB	Ryzyko błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTG	Badanie obrazowe radiologiczne
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TFST	Czas do kolejnej terapii (TFST, ang. <i>time to first subsequent therapy</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>visual analog scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Zejula® (niraparyb), stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika (ang. *high grade*), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (dalej określane zbiorczo jako rak jajnika), u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych

i metaanaliz) dotyczących oceny niraparybu w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii niraparybem włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - dorosłe pacjentki z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika (ang. *high grade*), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, w tym pacjentki po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej;
 - częściowa lub pełna odpowiedź wg kryteriów RECIST 1.1 po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** niraparyb stosowany w monoterapii podtrzymującej zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu leczniczego;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** najlepsza opieka medyczna w ramach postępowania podtrzymującego +/- placebo (celem zaślepienia aktywnej terapii podtrzymującej);
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do rozpoczęcia kolejnej terapii (TFST), przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2), ocena jakości życia, bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

badan pełnotekstowych, przeglądy systematyczne oceniające niraparyb stosowany jako leczenie podtrzymujące po 1 linii chemioterapii w raku jajnika.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. W przypadku badań pierwotnych nie zastosowano ograniczeń czasowych, natomiast uwzględniono opracowania wtórne opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 10 przeglądów systematycznych. Potwierdziły one trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, prezentując wnioski spójne z przedstawionymi w raporcie.

W ocenie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa niraparybu stosowanego jako leczenie podtrzymujące u pacjentek z rakiem jajnika, uzyskujących całkowitą lub częściową odpowiedź po pierwszej linii chemioterapii opartej na platynie, uwzględniono jedno badanie kliniczne – *PRIMA*. Była to próba kliniczna III fazy, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem oraz kontrolą placebo. Badanie było stosunkowo liczne i objęło ogółem 733 chorych (487 w grupie niraparybu oraz 246 w grupie placebo).

Analizę przeprowadzono w całej uwzględnionej populacji (czyli wśród pacjentek bez względu na obecność mutacji genów odpowiedzialnych za rekombinację DNA), a także w podgrupach pacjentek z obecnymi takimi mutacjami (populacja HRD), oraz brakiem takich mutacji (populacja HRP). Początkowo pacjentki w ramach badania otrzymywały leczenie podtrzymujące w jednej ustalonej dawce początkowej, ale z uwagi na wyniki innych badań nad niraparybem, wskazujących na zwiększenie częstości występowania AEs u pacjentek z mniejszą masą ciała, wprowadzono poprawkę do protokołu, według której pacjentki otrzymywały zindywidualizowane dawkowanie (tzn. chore z masą ciała poniżej 77 kg lub z liczbą płytek krwi < 150 000/mm³ otrzymywały niższą początkową dawkę leku) – autory dla części punktów końcowych przedstawili również wyniki w podgrupach odzwierciedlających te dwie populacje (chorych otrzymujących stałą dawkę początkową i chorych otrzymujących zindywidualizowaną dawkę). Mediana okresu obserwacji wyniosła 13,8 miesięcy.

Skuteczność kliniczna

Terapia podtrzymująca niraparybem w populacji pacjentek z rakiem jajnika, odpowiadających na pierwszą linię chemioterapii opartej na platynie zmniejszała istotnie **ryzyko progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny**, co w konsekwencji przekładało się na wydłużenie mediany PFS. W **populacji ogólnej** (niezależnie od obecności mutacji genów rekombinacji homologicznej), ryzyko progresji lub zgonu z dowolnej przyczyny uległo zmniejszeniu o 38% (HR = 0,62 [95% CI: 0,50; 0,76]) po zastosowaniu niraparybu w porównaniu do braku terapii podtrzymującej, co przekładało się na wydłużenie mediany czasu bez zdarzeń progresji lub zgonu o około 6 miesięcy. Obserwacje te zostały również potwierdzone w podgrupie pacjentek z

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

mutacjami genów odpowiedzialnych za rekombinację homologiczną DNA (**populacja HRD**): mediana czasu do progresji choroby lub zgonu została wydłużona ponad dwukrotnie po zastosowaniu terapii podtrzymującej niraparybem, przy zmniejszeniu ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 57% (HR = 0,43 [95% CI: 0,31; 0,59]). Dodatkowo stwierdzono, że mediana czasu do progresji lub zgonu wzrosła o około 3 miesiące w podgrupie pacjentek bez mutacji genów odpowiedzialnych za rekombinację DNA (**populacja HRP**) – wynikało to z istotnego zmniejszenia ryzyka progresji lub zgonu po stronie niraparybu o 32% (HR = 0,68 [95% CI: 0,49; 0,94]).

Stosowanie niraparybu istotnie zmniejszało ryzyko **konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia raka jajnika**, zarówno w populacji ogólnej, gdzie leczenie podtrzymujące zmniejszało to ryzyko o 35%, HR = 0,65 (95% CI: 0,52; 0,80), jak i w populacji HRD gdzie ryzyko to było zmniejszane o 54%, HR = 0,46 (95% CI: 0,33; 0,64), oraz w populacji HRP, w której obserwowano zmniejszenie ryzyka konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia o 36%, HR = 0,64 (95% CI: 0,46; 0,90). Chemioterapia, pomimo swojej skuteczności, ma często istotny, negatywny wpływ na jakość życia oraz kondycję pacjentek. Wydłużenie czasu do kolejnej linii chemioterapii pozwala na dłuższe pozostawianie chorej w lepszej kondycji, bez pogorszenia jakości życia wynikającego z obciążającego postępowania terapeutycznego.

Dane dotyczące oceny PROs pomimo ograniczonego sposobu raportowania w odnalezionych materiałach badawczych wskazują, iż **pacjentki otrzymujące niraparyb w badaniu PRIMA nie doświadczyły obniżenia QoL w porównaniu z grupą przyjmującą placebo**.

W momencie odcięcia danych dla analizy przedstawionej w głównej publikacji dla badania

PRIMA, dane odnośnie przeżycia nie były wystarczająco dojrzałe (79 zgonów na 733 pacjentki, 10,8%), aby móc przeprowadzić wiarygodne wnioskowanie o wpływie niraparybu na przeżycie pacjentek na ich podstawie. Niemniej jednak, uzyskane wyniki wskazują trend poprawy przeżycia pacjentek otrzymujących niraparyb, w porównaniu do braku leczenia podtrzymującego po I linii chemioterapii – obserwowane zmniejszenie ryzyka zgonu w tym porównaniu dla całej ocenianej populacji wyniosło HR = 0,70 (95% CI: 0,44; 1,11) – podobny trend obserwowano w obrębie populacji HRD (HR = 0,61 [95% CI: 0,44; 1,11]) oraz HRP (HR = 0,51 [95% CI: 0,27; 0,97]) – w tym ostatnim przypadku, wynik uzyskał istotność statystyczną.

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u większości chorych biorących udział w badaniu (98,8% vs 91,8% niraparyb vs placebo, RR = 1,08, p = 0,0002). W grupie niraparybu istotnie częściej obserwowano zdarzenia niepożądane o nasileniu 3 lub 4 stopnia (RR = 3,74, p < 0,0001), ciężkie zdarzenia niepożądane (RR = 2,46, p < 0,0001), oraz zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem (RR = 1,40, p < 0,0001). Pacjentki otrzymujące niraparyb miały istotnie zwiększone ryzyko zakończenia leczenia w wyniku pojawiających się AEs, ale nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku zgonu pomiędzy analizowanymi grupami (w grupie niraparybu nie stwierdzono żadnego zgonu w trakcie leczenia).

Profil bezpieczeństwa obserwowany w badaniu był zgodny z tym obserwowanym dla inhibitorów PARP ogółem. Wśród poszczególnych AEs, najczęściej odnotowywano zwiększenie ryzyka wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych: niedokrwistości, trombocytopenii (lub ogólnie spadku liczby płytek krwi) oraz

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

neutropenii (lub ogólnego spadku liczby białych krwinek). Ogólnie, zdarzenia niepożądane były skutecznie kontrolowane przy pomocy zmniejszenia dawki leku lub czasowego wstrzymania leczenia. Z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie aktywnie leczonych z badania zrezygnowało 12% pacjentek.

Przeprowadzono również analizę bezpieczeństwa w podziale na grupy wyróżnione względem początkowego schematu leczenia. Odnotowano poprawę profilu bezpieczeństwa po zastosowaniu zindywidualizowanej dawki początkowej niraparybu, o czym świadczyło zmniejszenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie niraparybu – zastosowanie zindywidualizowanej dawki pozwoliło leczyć więcej pacjentek bez narażenia ich na wystąpienie AEs.

Wnioski

Leczenie podtrzymujące jest obecnie obiecującą opcją terapeutyczną dla pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika – nowotwór ten dobrze odpowiada na leczenie chemioterapią opartą na platynie, ale jednocześnie ryzyko nawrotu po skutecznym leczeniu pierwszej linii pozostaje wciąż wysokie. Leczenie podtrzymujące pozwala oddalić konieczność dalszych linii leczenia i podtrzymać remisję pacjentek, zwiększając jakość ich życia. Obecnie w warunkach polskich pacjentki uzyskujące odpowiedź na leczenie po pierwszej linii chemioterapii opartej na platynie nie mają dostępu do skutecznego leczenia podtrzymującego – odpowiedzią na tę niezaspokojoną potrzebę może być objęcie refundacją niraparybu – stosowanego doustnie inhibitora PARP wykazującego skuteczne działanie niezależnie od obecności mutacji genów odpowiedzialnych za homologiczną rekombinację DNA (m. in. mutacji genu *BRCA*).

W dużym, wiarygodnym badaniu klinicznym, prowadzonym z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (*PRIMA*) odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu pacjentek otrzymujących terapię podtrzymującą niraparybem, w porównaniu do grupy bez takiego leczenia, a w konsekwencji wydłużenie czasu do konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia. Wdrożenie aktywnej terapii podtrzymującej nie wiązało się przy tym z utratą jakości życia pacjentek. Profil bezpieczeństwa leczenia był akceptowalny i obserwowano charakterystyczne zdarzenia niepożądane dla tej grupy leków (inhibitory PARP), które można było kontrolować dostosowując dawkowanie lub częstotliwość prowadzonego leczenia.

Wprowadzenie refundacji niraparybu w monoterapii podtrzymującej dla pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, które uzyskały obiektywną odpowiedź na pierwszą linię chemioterapii opartej na platynie pozwoli na zwiększenie dostępu do skutecznego leczenia dla tych chorych, istotne wydłużenie czasu do progresji choroby i kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego, co może znacznie przyczynić się do poprawy ich jakości życia.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Zejula® (niraparyb), stosowanego w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika (ang. *high grade*), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (dalej określane zbiorczo jako rak jajnika), u których uzyskano częściową lub całkowitą (sformułowanie „odpowiedź całkowita” jest tożsame z pojęciem „odpowiedź pełna”, użytym w definicji wskazania zarejestrowanego z charakterystyki produktu leczniczego Zejula [ChPL Zejula 2020]), dlatego określenia te będą w niniejszym dokumencie stosowane wymiennie) odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 01/08/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.1 (Higgins 2020).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (Ł.K., D.S.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku w celu identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do dnia 19 stycznia 2021 r.):

- ASCO Annual Meeting 2019;
- ASCO Virtual Scientific Program 2020;
- ASCO-SITC Clinical Immuno-Oncology Symposium 2020;
- Genitourinary Cancers Symposium 2019 i 2020;
- SGO Annual Meeting 2019 i 2020;
- AACR Annual Meeting 2019;
- AACR Virtual Annual Meeting II 2020;
- AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics 2019;
- AACR Special Conference on Tumor Immunology and Immunotherapy 2019;
- AACR Special Conference on Advances in Ovarian Cancer Research 2019;
- ESMO Targeted Anticancer Therapies Congress (TAT) 2019 i 2020;
- ESMO Congress 2019;
- Molecular Analysis for Personalised Therapy (MAP) 2019;
- ESMO Immuno-Oncology Congress 2019;
- ESMO Asia Congress 2019;
- ESGO Annual Meeting 2019 i 2020;
- IGCS Annual 2019 Meeting i 2020.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	niraparib[all] OR niraparib[sb]
2	ovarian[all] OR ovary[all]
3	#1 AND #2

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('niraparib'/exp OR niraparib) AND [embase]/lim
2	(ovarian OR ovary) AND [embase]/lim
3	#1 AND #2

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	niraparib
2	ovarian OR ovary

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Nr	Kwerendy
3	#1 AND #2

Wyszukiwanie przeprowadzono 28 stycznia 2021 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Zejula 2021*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> dorośle pacjentki z zaawansowanym (w stopniu III lub IV według klasyfikacji FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika (ang. <i>high grade</i>), jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (dalej określane jako: rak jajnika), w tym pacjentki po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej częściowa lub pełna odpowiedź wg kryteriów RECIST po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny 	<ul style="list-style-type: none"> pacjentki z nowotworem we wcześniejszym stopniu zaawansowania klinicznego brak częściowej lub pełnej odpowiedzi po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny pacjentki z progresującym lub nawrotowym rakiem jajnika
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> niraparyb stosowany w monoterapii podtrzymującej zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu leczniczego 	<ul style="list-style-type: none"> niraparyb stosowany w schemacie innym niż zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> najlepsza opieka medyczna w ramach postępowania podtrzymującego +/- placebo (celem zaślepienia aktywnej terapii podtrzymującej) 	<ul style="list-style-type: none"> inne terapie przeciwnowotworowe stosowane w leczeniu podtrzymującym raka jajnika po odpowiedzi na pierwszą linię chemioterapii
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS) Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii (TFST) Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2) Jakość życia Bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> Ocena farmakokinetyczna i farmakodynamiczna
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych 	<ul style="list-style-type: none"> Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeglądy systematyczne oceniające niraparyb stosowany jako leczenie podtrzymujące po 1 linii chemioterapii w raku jajnika 	

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa niraparybu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (Ł.K., D.S.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (Ł.K., D.S.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Sterne 2019, Higgins 2020*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2020). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2020).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 563 rekordy, prezentujące wyniki opracowań wtórnych – zostały one przeanalizowane w postaci tytułów oraz streszczeń, w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do niniejszego raportu. Poszukiwano przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez), w których oceniono by skuteczność i bezpieczeństwo niraparybu, jako leczenia podtrzymującego po odpowiedzi na chemioterapię 1 linii leczenia choroby zaawansowanej. W wyniku analizy tytułów oraz streszczeń wyodrębniono łącznie 62 rekordy, które analizowano w postaci pełnych tekstów – w wyniku tej bardziej szczegółowej analizy wykluczono kolejne 52 pozycje. Listę analizowanych rekordów wraz z przyczyną wykluczenia przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Pozostałe 10 opracowań (*Gong 2020, Haddad 2020, Ibrahim 2020, Jiang 2020, Lee 2020, Lin 2021, Ruscito 2020, Shao 2020, Stemmer 2020* oraz *Tew 2020*) uwzględniono w opisie i przedstawiono szczegółowo poniżej. Zaznaczyć należy, że żaden z tych przeglądów nie miał na celu wyłącznie oceny niraparybu w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika otrzymujących 1 linię chemioterapii. Wszystkie dotyczyły ogólnie inhibitorów PARP, stosowanych w rakach jajnika lub ogólnie nowotworach pochodzenia epitelialnego. W każdym podano jednak informacje odnośnie badań prowadzonych nad niraparybem w leczeniu podtrzymującym po pierwszej linii chemioterapii w zaawansowanym raku jajnika.

Opracowanie *Haddad 2020* przedstawiało podsumowanie informacji odnośnie inhibitorów PARP rejestrowanych od 2014 roku w leczeniu różnych nowotworów. Podobnie, opracowanie *Lee 2020* dotyczyło ogólnie nowych leków stosowanych w leczeniu raka jajnika, ze szczególnym uwzględnieniem inhibitorów PARP, natomiast w opracowaniu *Tew 2020* przedstawiono wytyczne organizacji ASCO dotyczące stosowania inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika. Pozostałe włączone opracowania były przeglądami systematycznymi, w których analizowano ogólnie inhibitory PARP w leczeniu raka jajnika i w ramach tych przeglądów przedstawiano metaanalizy wyników odnalezionych badań, często łączące różne preparaty (w większości przypadków, celem była ocena inhibitorów PARP jako grupy), oraz różne linie leczenia. Próby *Ibrahim 2020, Lin 2021* oraz *Stemmer 2020* były ukierunkowane na ocenę inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika (w pozostałych oceniano ogółem pierwotne lub nawrotowe guzy), lecz w przypadku opracowania *Ibrahim 2020* przedmiotem zainteresowania była efektywność inhibitorów PARP jako grupy. Natomiast opracowania *Lin 2021* i *Stemmer 2020* oceniało efektywność poszczególnych inhibitorów PARP, w ramach przeprowadzonych metaanaliz

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

(sieciowej w *Stemmer 2020*), z tym, że w drugim z nich efektywność niraparybu obliczono łącząc wyniki badań *NOVA* oraz *PRIMA*, a więc łącząc populacje chorych z nawrotowym, jak i nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika. Ponadto w opracowaniu *Stemmer 2020*, pomimo zastosowania metod analizy sieciowej, nie podano wyników liczbowych dla wzajemnej skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych inhibitorów PARP (choć różnice przedstawiano opisowo), a jedynie ich efektywność względem placebo.

Opracowania *Haddad 2020* oraz *Lee 2020* miały charakter ogólny – w obu zaznaczono, że obecnie jedynie opublikowane badanie oceniające niraparyb w leczeniu podtrzymującym raka jajnika po odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii to badanie *PRIMA*, przedstawione w publikacji *González-Martín 2019*, odnalezionej i włączone również do niniejszego raportu. Z kolei w opracowaniu *Tew 2020* przedstawiono rekomendacje klinicznie w odniesieniu do konkretnych pytań klinicznych – w tym również, jakie terapie powinny być stosowane u chorych z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika w stopniu III-IV, po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi na pierwszą linię chemioterapii. Organizacja ASCO zaleca stosowanie olaparybu (w przypadku obecności mutacji *BRCA1* lub *BRCA2*) lub niraparybu (bez względu na status mutacji *BRCA*) jako terapii podtrzymującej u wspomnianych pacjentek, argumentując tą rekomendację wynikami badań *SOLO1* oraz *PRIMA*. Autorzy rekomendacji określili dostępność dowodów dla tego wskazania jako wysoką, oraz określili rekomendację jako silną.

Z uwagi na ogólny charakter opracowań *Haddad 2020*, *Lee 2020* i *Tew 2020* oraz pobieżne omówienie w nich kwestii leczenia podtrzymującego niraparybem u nowo zdiagnozowanych (w stadium zaawansowanym) pacjentek z rakiem jajnika, nie podsumowano ich tabelarycznie, ani nie określano ich jakości według narzędzia AMSTAR2.

Pozostałe 7 przeglądów systematycznych było opracowaniami wtórnymi z metaanalizami, w których uwzględniano badanie *PRIMA* (w prowadzonej metaanalizie efektywności inhibitorów PARP lub prezentacji osobno wyników tego badania). Ocenę jakości tych przeglądów (według narzędzia AMSTAR 2) podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 5), natomiast pełną ocenę jakości przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu (Tabela 63).

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Gong 2020</i>	-	+	-	-	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Ibrahim 2020</i>	-	+	-	-	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Jiang 2020</i>	-	+	-	-	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Lin 2021</i>	-	+	-	+	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Ruscito 2020</i>	-	+	+	+	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Shao 2020</i>	-	+	-	-	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Stemmer 2020</i>	-	+	-	-	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność

Oceniane przeglądy otrzymały krytycznie niską wiarygodność, z uwagi na brak spełnienia istotnych kryteriów w co najmniej 2 przypadkach.

Szczegóły tych siedmiu opracowań podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 6).

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 6. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej niraparybu.

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Gong 2020</p> <p>Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania inhibitorów PARP w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, w ramach metaanalizy sieciowej</p> <ul style="list-style-type: none"> Źródło finansowania: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych Konflikt interesów: zadeklarowano brak konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny z metaanalizą: przejrano bazy Pubmed, Embase, Cochrane, a także bazę clinicaltrials.gov, uwzględniono publikacje w języku angielskim. Dodatkowo przejrano abstrakty doniesień konferencyjnych przedstawiające wyniki nieopublikowanych badań RCT oraz referencje do istotnych metaanaliz Interwencja: inhibitory PARP w porównaniu z placebo Populacja: kobiety z epitelialnym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, potwierdzonym histologicznie Rodzaj badania: prospektywne badania kliniczne RCT III fazy, prezentujące wyniki w zakresie wystarczającym do przeprowadzenia obliczeń metaanalizy sieciowej 	<ul style="list-style-type: none"> Włączono ogółem 8 badań (7 dotyczących inhibitorów PARP, oraz 1 oceniające bewacyzumab, w celu domknięcia sieci), w tym badanie <i>PRIMA</i> które spełniało kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie 	<ul style="list-style-type: none"> W przeglądzie uwzględniono badanie <i>PRIMA</i>, ale z uwagi na znacznie niższy odsetek pacjentek bez widocznej choroby resztkowej po zabiegu cytoredukcyjnym w tym badaniu, w porównaniu do pozostałych (0,4% vs 44%-59%), nie włączono wyników badania do sieci porównania Podano wynik wskaźników „<i>ASCO value scores</i>” (wskaźniki efektywności klinicznej opracowane przez organizację ASCO w ramach projektu „<i>ASCO Value Framework</i>”) dla poszczególnych inhibitorów w kohorcie pacjentek z mutacjami genu <i>BRCA</i>: wyznaczona według wskaźnika korzyść kliniczna (stosunek HR/mediana PFS) wyniósł 48, przy wyniku oceny toksyczności 2, co oznaczało podobną korzyść kliniczną i profil bezpieczeństwa co pozostałych inhibitorów PARP, przy czym ustalono, że niraparyb był najbardziej kosztowo efektywnym lekiem 	<ul style="list-style-type: none"> Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo poszczególnych inhibitorów PARP były podobne Wyniki analiz wskazują, że obecnie niraparyb może być najbardziej kosztowo efektywną terapią, zarówno w u chorych odpowiadających na pierwszą linię leczenia chemioterapią opartą na platynie, jak i chorych z nawrotowym rakiem
<p>Ibrahim 2020</p> <p>Ocena skuteczności inhibitorów PARP stosowanych w leczeniu</p>	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny z metaanalizą: przeszukano bazy Medline, Embase oraz Cochrane w zakresie czasowym od stycznia 2010 roku do grudnia 2019 roku; 	<ul style="list-style-type: none"> Ogółem włączono 4 badania: 1 oceniające niraparyb (<i>PRIMA</i>), 2 	<ul style="list-style-type: none"> Podsumowano najważniejsze wyniki badania <i>PRIMA</i> (NIR vs PBO): 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibitory PARP jako grupa wykazywały istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w

Zejuła (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>podtrzymujących nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Źródło finansowania: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych ▪ Konflikt interesów: zadeklarowano brak konfliktu interesów 	<p>dodatkowo przejrano doniesienia konferencyjne organizacji ASCO oraz ESMO; uwzględniono badania opublikowane w języku angielskim</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Interwencja:</u> inhibitory PARP (olaparyb, niraparyb, weliparyb), stosowane w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii 1 linii leczenia ▪ <u>Populacja:</u> pacjentki z przerzutowym lub zaawansowanym rakiem jajnika, bez względu na wiek ▪ <u>Rodzaj badania:</u> badania z randomizacją II oraz III fazy, z grupą kontrolną, prezentujące wyniki HR dla oceny PFS, lub informacje pozwalające obliczyć taki HR, opublikowane w postaci pełnotekstowej lub doniesienia konferencyjnego 	<p>oceniające olaparyb (<i>SOLO1</i>, <i>PAOLA-1</i>), oraz 1 oceniające weliparyb (<i>VELIA</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Populacja ogólna badania:</u> ▪ PFS: mediana 13,8 vs 8,2 miesiąca, HR = 0,62 (95% CI: 0,50; 0,76) ▪ OS: 2-letnie 84% vs 77%, HR = 0,70 (0,44; 1,11) ▪ <u>Podgrupa HRD:</u> ▪ PFS: mediana 21,9 vs 10,4 miesiąca, HR = 0,43 (95% CI: 0,31; 0,59) ▪ PFS2: HR = 0,46 (95% CI: 0,33; 0,64) ▪ OS: 2-letnie 91% vs 85%, HR = 0,61 (95% CI: 0,27; 1,39) ▪ <u>Podgrupa HRD, mutacje BRCA</u> ▪ PFS: mediana 22,1 vs 10,9 miesięcy, HR = 0,40 (95% CI: 0,27; 0,62) ▪ <u>Podgrupa HRD, BRCA w typie dzikim</u> ▪ PFS: mediana 19,6 vs 8,2 miesiąca, HR = 0,50 (95% CI: 0,31; 0,83) ▪ <u>Podgrupa HRP</u> ▪ PFS: mediana 8,1 vs 5,4 miesiąca, HR = 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94) ▪ PFS2: HR = 0,64 (95% CI: 0,46; 0,90) ▪ OS: 2-letnie 81% vs 59%, HR = 0,51 (95% CI: 0,27; 0,97) 	<p>porównaniu z placebo, gdy stosowano je w terapii podtrzymującej u nowo zdiagnozowanych pacjentek z zaawansowaną chorobą</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Niraparyb istotnie zmniejszył ryzyko progresji lub zgonu zarówno w populacji ogólnej badania <i>PRIMA</i>, jak również u pacjentek z podgrupy HRD (niezależnie od mutacji genu <i>BRCA</i>) oraz HRP ▪ Korzystny efekt inhibitorów PARP utrzymywał się również w analizowanych podgrupach chorych (HRD, HRP)

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Jiang 2020</p> <p>Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania inhibitorów PARP w leczeniu zaawansowanego raka jajnika</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Źródło finansowania: program badań podstawowych instytutu naukowego prowincji Shannxi, Chiny ▪ Konflikt interesów: zadeklarowano brak konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą: przejrano bazy danych Medline (przez Pubmed), Embase, Cochrane, Web of Science oraz Scopus, do kwietnia 2020 roku; przejrano również bazę clinicaltrials.gov, oraz analizowano referencje odnalezionych badań ▪ <u>Interwencja</u>: inhibitory PARP w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu do placebo, chemioterapii, lub placebo skojarzonego z chemioterapią ▪ <u>Populacja</u>: kobiety w wieku 18 lat lub starsze, z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym epitelialnym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej ▪ <u>Rodzaj badania</u>: badania z randomizacją, prezentujące wystarczające dane do oceny PFS, OS lub ORR, oraz bezpieczeństwa; wykluczono opracowania wtórne oraz abstrakty z doniesień konferencyjnych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Włączono ogółem 12 badań, w tym badanie <i>PRIMA</i> które spełniało kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Wynik ogółem dla inhibitorów PARP</u> ▪ PFS: HR = 0,54 (95% CI: 0,39; 0,73) ▪ Wyniki badania <i>PRIMA</i> zostały przedstawione na podstawie publikacji <i>González-Martín 2019</i>, nie różniły się więc od tych raportowanych powyżej w przeglądzie <i>Ibrahim 2020</i> oraz w niniejszej analizie ▪ Metaanaliza danych odnośnie PFS dla terapii podtrzymującej po 1 linii chemioterapii wskazywała na znamienny efekt inhibitorów PARP względem placebo: 0,53 (95% CI: 0,39; 0,72) ▪ Metaanaliza danych bezpieczeństwa wskazywała na nieznaczne, lecz istotne zwiększenia ryzyka pojawienia się jakichkolwiek AEs podczas terapii inhibitorami PARP, RR = 1,05 (95% CI: 1,00; 1,10), oraz na prawie dwukrotne zwiększenie ryzyka pojawienia się AEs 2 stopniu nasilenia 3 lub większym, RR = 2,00 (95% CI: 1,38; 2,88) ▪ Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu nasilenia 3 lub wyższym, dla całej grupy PARP były: niedokrwistość, RR = 10,96 (95% CI: 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wnioski odnośnie skuteczności inhibitorów PARP, w tym niraparybu, były zgodne z obserwacjami w innych opracowaniach – leki z tej grupy są skuteczne w wydłużaniu PFS po zastosowaniu jako terapia podtrzymująca w raku jajnika ▪ Leki z tej grupy ogólnie zwiększały ryzyko zdarzeń niepożądanych, najczęściej hematologicznych, a w przypadku niraparybu obserwowano największy wzrost ryzyka wystąpienia trombocytopenii, a w dalszej kolejności- trombocytopenii

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Lin 2021</p> <p>Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania inhibitorów PARP jako terapii podtrzymującej w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika</p> <ul style="list-style-type: none"> Źródło finansowania: <i>Natural Science Foundation of Zhejiang Province, China</i> i <i>Medical Scientific Research Foundation of Zhejiang Province, China</i> (odpowiednio grant nr LQ20H090008 I 2020RC010) Konflikt interesów: zadeklarowano brak konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny z metaanalizą: przejrano bazy danych Pubmed, Medline, Embase, Cochrane Library i Web of Science, do marca 2020 roku; przejrano również artykuły powiązane w bazie Pubmed, oraz analizowano referencje odnalezionych badań; uwzględniono badania opublikowane w języku angielskim Interwencja: inhibitory PARP (olaparyb, niraparyb, weliparyb, rukaparyb) stosowane jako terapia podtrzymująca po chemioterapii opartej na platynie Populacja: nowo zdiagnozowany, zaawansowany rak jajnika 	<ul style="list-style-type: none"> Włączono ogółem 4 badania, w tym badanie <i>PRIMA</i> które spełniało kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie 	<p>3,14; 38,23), $p = 0,0002$, trombocytopenia, RR = 7,38 (95% CI: 2,10; 25,88), $p = 0,002$, neutropenia, RR = 2,91 (95% CI: 1,55; 5,44), $p = 0,0008$, oraz zmęczenie, RR = 2,57 (95% CI: 1,64; 4,03), $p < 0,0001$</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku niraparybu, ryzyko wystąpienia AEs w 3 stopniu nasilenia lub wyższym dla najczęściej obserwowanych zdarzeń, względem placebo wyniosło: dla niedokrwistości 27,04 (95% CI: 10,71; 68,26), dla trombocytopenii 94,48 (95% CI: 23,35; 382,34) oraz dla neutropenii 13,02 (95% CI: 5,69; 29,76) 	<ul style="list-style-type: none"> Wnioski odnośnie skuteczności inhibitorów PARP, w tym niraparybu, były zgodne z obserwacjami w innych opracowaniach – leki z tej grupy są skuteczne w wydłużaniu PFS po zastosowaniu jako terapia podtrzymująca w nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym raku jajnika, zarówno wśród chorych z mutacją genu <i>BRCA</i>, jak i u pacjentek bez takich mutacji, a także pacjentek HRD i HRP; profil bezpieczeństwa tej grupy leków w

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rodzaj badania: badania z randomizacją; wykluczano próby bez randomizacji, brak pełnych danych dla analizy ilościowej, badania nieprzewodzone na ludziach oraz takie, których wyniki opublikowano w języku innym niż angielski oraz badania bez grupy kontrolnej 		<p>0,00001, bez mutacji genu <i>BRCA</i>: 0,72 (95% CI: 0,63; 0,82), $p < 0,00001$ oraz w populacji HRD: HR = 0,43 (95% CI: 0,32; 0,60), $p < 0,00001$ i HRP: HR = 0,83 (95% CI: 0,70; 0,99), $p = 0,04$</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapia inhibitorami PARP wiązała się również ze wzrostem ryzyka wystąpienia AEs ≥ 3 stopnia nasilenia, RR = 1,75 (95% CI: 1,05; 2,93), $p = 0,03$ ▪ Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi dla całej grupy PARP w odniesieniu do PBO były: nudności (odpowiednio 64,4% VS 44,8%), zmęczenie (52,8% vs 42,9%) i niedokrwistość (52,4% vs 27,5%) 	<p>analizowanej populacji jest ogólnie akceptowalny</p>
<p>Ruscito 2020</p> <p>Podsumowanie skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PARP, stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią, w leczeniu pierwotnie zaawansowanego lub nawrotowego raka jajnika</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Źródło finansowania: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych ▪ Konflikt interesów: nie przedstawiono 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą: przejrzano bazy danych Pubmed, Embase oraz Scopus (bez restrykcji względem daty początkowej) do grudnia 2019, dodatkowo przejrzano referencje odnalezionych publikacji, uwzględniono publikacje w języku angielskim ▪ Interwencja: inhibitory PARP w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią, w porównaniu do placebo, chemioterapii, lub placebo skojarzonego z chemioterapią 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Włączono ogółem 12 badań, w tym badanie <i>PRIMA</i> które spełniało kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wyniki badania <i>PRIMA</i> zostały przedstawione na podstawie publikacji <i>González-Martín 2019</i>, nie różniły się więc od tych raportowanych powyżej w przeglądzie <i>Ibrahim 2020</i> oraz w niniejszej analizie ▪ Przedstawiono wynik metaanalizy danych dla PFS w podgrupie pacjentek z mutacją <i>BRCA</i>, na podstawie danych z badań <i>PRIMA</i> oraz <i>SOLO1</i>: HR = 0,33 (95% CI: 0,26; 0,42) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibitory PARP są skutecznym lekiem – zarówno w przypadku raka pierwotnego, jak i nawrotowego, istotnie wydłużyły przeżycie wolne od progresji choroby lub zgonu, w porównaniu z leczeniem kontrolnym; korzystny efekt obserwowano zarówno wśród chorych z mutacją genu <i>BRCA</i>, jak i u pacjentek bez takich mutacji

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: pacjentki z pierwotnym lub nawrotowym, zaawansowanym rakiem jajnika ▪ Rodzaj badania: badania z randomizacją II lub III fazy 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ W ramach oceny bezpieczeństwa zaznaczono, że w ocenie inhibitorów PARP vs PBO, wśród chorych z nawrotowym lub pierwotnym rakiem jajnika, obserwowano istotną różnicę w ryzyku pojawienia się anemii w poważnym stopniu nasilenia: OR = 10,51 (95% CI: 5,27; 20,96), p < 0,00001 	
<p style="text-align: center;">Shao 2020</p> <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym stosowanym w leczeniu raka jajnika</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Źródło finansowania: granty chińskich organizacji: <i>National Natural Sciences Foundation of China, Science and Technology Planning Project of Guangzhou City, China</i> ▪ Konflikt interesów: zadeklarowano brak konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą: przejrano bazy Pubmed, Web of Science, Embase, Cochrane CENTRAL, a także bazę clinicaltrials.gov; wyszukiwanie prowadzono do stycznia 2020 roku, uwzględniono publikacje w języku angielskim ▪ Interwencja: inhibitory PARP w porównaniu z placebo lub chemioterapią ▪ Populacja: kobiety z epitelialnym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez względu na obecność mutacji BRCA oraz bez względu na platynowrażliwość ▪ Rodzaj badania: badania z randomizacją, prezentujące lub pozwalające na obliczenie HR dla OS i PFS, oraz obliczenie RR dla zdarzeń niepożądanych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Włączono ogółem 9 badań, w tym badanie PRIMA które spełniało kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wyniki badania PRIMA zostały przedstawione na podstawie publikacji <i>González-Martín 2019</i>, nie różniły się więc od tych raportowanych powyżej w przeglądzie <i>Ibrahim 2020</i> oraz w niniejszej analizie ▪ Metaanalizowano wyniki OS badania PRIMA z innymi badaniami w populacji pacjentek bez względu na mutację genu BRCA i wynik nie wykazał istotnych różnic pomiędzy inhibitorami PARP a placebo, HR = 0,84 (95% CI: 0,61; 1,15), przy czym zaznaczono, że dane dla OS nie były wystarczająco dojrzałe w analizowanych badaniach ▪ Metaanaliza danych dla PFS wykazała istotny efekt inhibitorów PARP vs PBO, zarówno ogółem, HR = 0,53 (95% CI: 0,43; 0,68), p < 0,00001, jak i wśród pacjentek 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibitory PARP stanowią efektywną terapię raka jajnika, niezależnie od obecności mutacji BRCA ▪ Wnioskowanie wynika głównie z analizy PFS, z uwagi na niedojrzałość danych OS w dostępnych badaniach dla inhibitorów PARP

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<p>z mutacją genów <i>BRCA</i>: HR = 0,30 (95% CI: 0,26; 0,34), $p < 0,00001$ i z nieokreślonym statusem genu <i>BRCA</i>: 0,52 (95% CI: 0,41; 0,66), $p < 0,00001$</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych podczas terapii inhibitorami PARP było wyższe niż w grupach kontrolnych, RR = 1,05 (95% CI: 1,03; 1,07), $p < 0,00001$ ▪ Terapia inhibitorami PARP wiązała się również ze wzrostem ryzyka wystąpienia AEs ≥ 3 stopnia nasilenia, RR = 2,16 (95% CI: 1,47; 3,18), $p < 0,0001$ oraz ciężkich (<i>serious</i>) AEs: RR = 1,82 (95% CI: 1,32; 2,51), $p < 0,00001$ ▪ Najczęściej obserwowanymi AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 dla inhibitorów PARP były: niedokrwistość, trombocytopenia, neutropenia, zmęczenie oraz nudności 	
<p>Stemmer 2020</p> <p>Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania inhibitorów PARP w leczeniu zaawansowanego raka jajnika, w ramach metaanalizy sieciowej</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Źródło finansowania: opracowanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową: przejrzano bazy danych PubMed, Embase, Cochrane, nie stosowano limitu czasowego, nie wprowadzono ograniczeń na język publikacji ▪ <u>Interwencja</u>: inhibitory PARP stosowane jako 1 linia leczenia podtrzymującego, w porównaniu do placebo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Włączono ogółem 7 badań, w tym badanie <i>PRIMA</i> które spełniało kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wyniki badania <i>PRIMA</i> zostały przedstawione na podstawie publikacji <i>González-Martín 2019</i>, nie różniły się więc od tych raportowanych powyżej w przeglądzie <i>Ibrahim 2020</i> oraz w niniejszej analizie ▪ OS dla porównania NIR vs PBO: HR = 0,50 (95% CI: 0,31; 0,79) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niraparyb charakteryzował się podobną skutecznością kliniczną (PFS, OS) co pozostałe inhibitory PARP ▪ W przypadku terapii niraparybem, obserwowano istotnie wyższe ryzyko wystąpienia trombocytopenii i neutropenii w porównaniu

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Nazwa badania Cel badania Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Konflikt interesów: zadeklarowano brak konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: pacjentki z rakiem jajnika, nawrotowym lub nowo zdiagnozowanym, wrażliwym na terapię zawierającą związki platyny, które uzyskiwały obiektywną odpowiedź na leczenie zawierające chemioterapię opartą na platynie ▪ Rodzaj badania: badania z randomizacją 2 lub 3 fazy, prezentujące wyniki oceny PFS, OS oraz ocenę bezpieczeństwa 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ PFS dla porównania NIR vs PBO: ogółem HR = 0,60 (95% CI: 0,50; 0,70), w podgrupie BRCA w typie dzikim: 0,64 (95% CI: 0,48; 0,85), w podgrupie ze zmutowanym BRCA: 0,69 (95% CI: 0,53; 0,89) ▪ W ocenie bezpieczeństwa, istotne wyniki (dla zdarzeń w 3 lub 4 stopniu nasilenia) w przypadku niraparybu vs PBO odnotowano dla niedokrwistości, RD = 0,27 (95% CI: 0,17; 0,37), neutropenii, RD = 0,14 (95% CI: 0,09; 0,19), oraz trombocytopenii: RD = 0,30 (95% CI: 0,27; 0,34) 	<p>do pozostałych inhibitorów PARP, a także istotne większe ryzyko zaparc w porównaniu z olaparybem, oraz istotnie wyższe ryzyko bólu głowy w porównaniu z rucaparybem - zwrócono jednak uwagę na wysoką dawkę początkową (300 mg) w badaniach <i>NOVA</i> oraz <i>PRIMA</i>, które następnie zmodyfikowano poprawkami protokołów, umożliwiając stosowanie mniejszej dawki u chorych z mniejszą masą ciała bądź małą liczbą płytek krwi</p>

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Odnalezione przeglądy systematyczne z metaanalizą uwzględniały badanie *PRIMA*, opisane w publikacji *González-Martín 2019* – potwierdziły więc strategię wyszukiwania zastosowaną w ramach niniejszej analizy, jednocześnie wskazując, że badanie *PRIMA* było i wciąż jest obecnie jedyną dostępną opublikowaną próbą oceniającą niraparyb stosowany jako leczenie podtrzymujące po 1 linii chemioterapii choroby zaawansowanej. Uwzględnione przeglądy, referując wyniki badania *PRIMA*, odnosiły się do publikacji *González-Martín 2019*, nie zaprezentowano więc w nich innych danych niż te, które zostały przedstawione w niniejszej analizie i które również pochodziły z tej publikacji. Opisane analizy skupiały się na ocenie inhibitorów PARP jako grupy i oceniano w nich ogólny efekt leczenia – generalnie, zgodnie stwierdzano, że inhibitory PARP są skutecznymi lekami, a terapia podtrzymująca w raku jajnika, zarówno po 1 linii chemioterapii, jak i kolejnych istotnie wydłuża przeżycie wolne od progresji lub zgonu. Efekt był silniejszy wśród pacjentek z obecną mutacją *BRCA*, ale leczenie było skuteczne (w tym również terapia niraparybem) również u pacjentek bez tej mutacji. W przeprowadzonych analizach zaznaczono, że dane dotyczące przeżycia całkowitego w większości uwzględnionych badań opisujących inhibitory PARP nie były wystarczająco dojrzałe, by móc przeprowadzić wiarygodne analizy tego punktu końcowego.

Inhibitory PARP zwiększały ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo, przy czym zdarzenia w stopniu nasilenia ≥ 3 najczęściej obejmowały zdarzenia hematologiczne: niedokrwistość, trombocytopenię, neutropenię oraz zmęczenie i nudności.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 28 stycznia 2021 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 1178 trafień: 185 w Pubmed, 876 w Embase oraz 117 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 241 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła łącznie 937 pozycji, spośród których 933 wykluczono na tym etapie – 17 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 221 było doniesieniami konferencyjnymi, a 563 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 97 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 12 oceniało niewłaściwą interwencję, a 23 nieprawidłową populację.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 4 publikacje, spośród których 3 nie spełniły kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Przyczyną wykluczenia tych 3 rekordów była ocena nieodpowiedniej populacji. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono ostatecznie 1 publikację – *González-Martín 2019* – opisującą badanie z randomizacją *PRIMA*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo niraparybu z placebo.

Przeprowadzone również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania zidentyfikowano 6 doniesień konferencyjnych prezentujących dane dla badania *PRIMA*: *Dhalstrand 2020*, gdzie zaprezentowano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa ocenione w populacji starszych pacjentek, *González-Martín 2019a*, gdzie przedstawiono przedziały ufności dla wyznaczonych median PFS (dane te nie były prezentowane w głównej publikacji), *Graybill 2020* w którym przedstawiono wyniki dodatkowej oceny PFS wykonanej przez badaczy, *Mirza 2020* gdzie autorzy przedstawili dodatkowo analizę przeżycia wolnego od progresji choroby według podgrup wyróżnionych względem otrzymywanej dawki początkowej leku, *Pothuri 2020* (doniesienie i plakat), gdzie zaprezentowano wyniki oceny punktów końcowych PROs (punkty końcowe raportowane przez pacjentów) oraz *Monk 2019*, prezentujące dodatkowe wyniki oceny bezpieczeństwa.

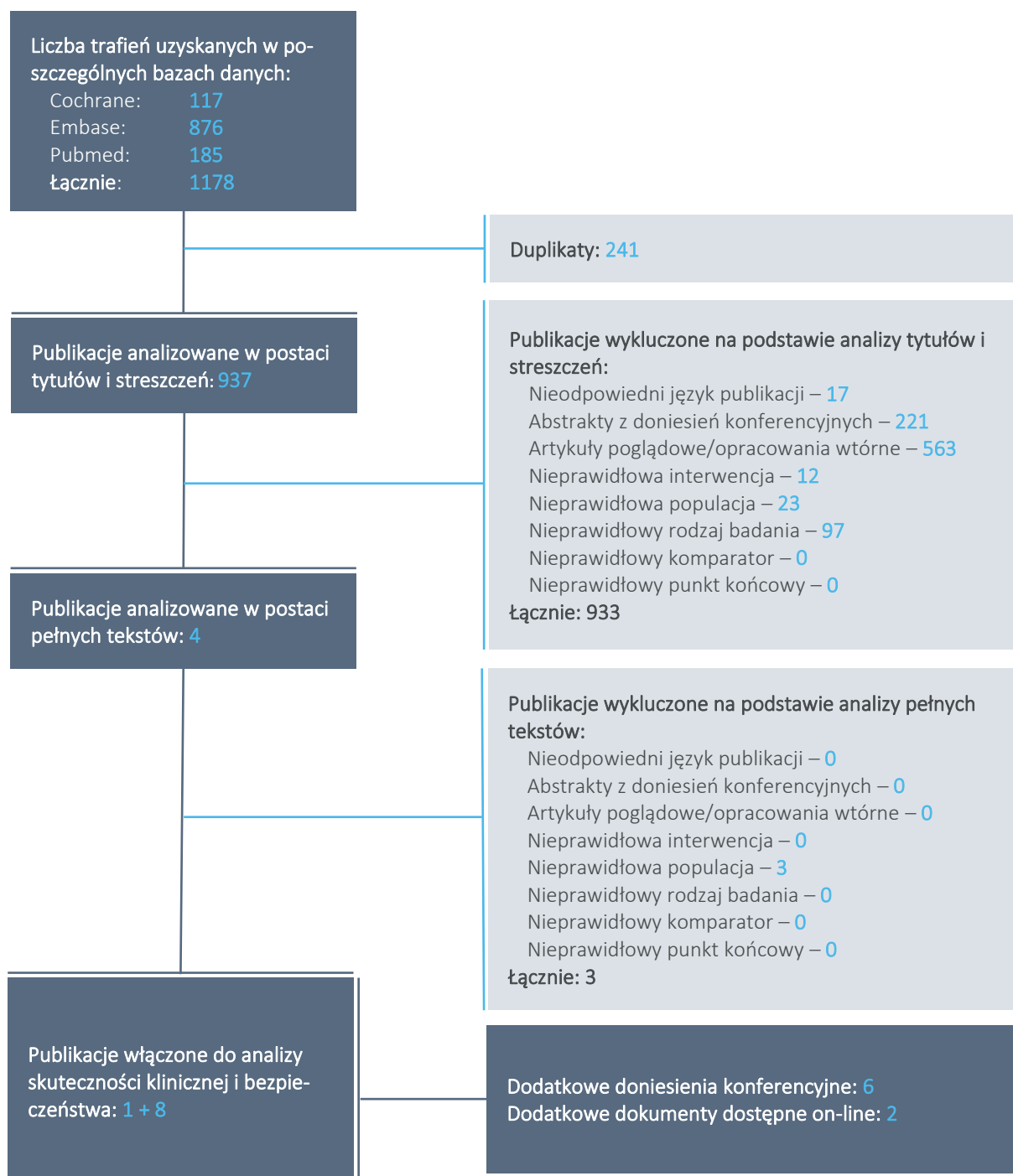
Ponadto, odnaleziono protokół badania (dane z portalu clinicaltrials.gov) oraz korzystano z suplementu towarzyszącego głównej publikacji. Dodatkowe dane odnośnie badania *PRIMA* odnaleziono w dokumencie EPAR, przedstawiającym ocenę niraparybu w ramach wniosku o poszerzenie wskazania do jego stosowania o pacjentki po pierwszej linii chemioterapii (*EPAR 2020*).

Wyszukiwanie podsumowano na wykresie poniżej.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Niraparyb vs PBO – badanie RCT

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją, które spełniło przyjęte kryteria włączenia – próbę *PRIMA*, opisaną w publikacji *González-Martín 2019*. Badanie *PRIMA* było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem III fazy, kontrolowanym placebo (PBO) i prowadzonym w 181 ośrodkach z 20 krajów, w tym 3 ośrodkach z Polski. W badaniu oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania niraparybu (NIR) jako terapii podtrzymującej u nowo zdiagnozowanych pacjentek z zaawansowanymi nowotworami jajnika, jajowodu lub jamy otrzewnej (zbiorczo określanymi jako rak jajnika), u których uzyskano odpowiedź (częściową lub całkowitą) na pierwszą linię chemioterapii opartej na platynach. Szczegóły metodyki badania podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 7).

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *PRIMA*.

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Superiority</i>	IIA/5 (R2; B2; W1)	Mediana 13,8 miesięcy [^]	Tak	NIR vs PBO (populacja ITT): 487 vs 246 NIR vs PBO (populacja bezpieczeństwa): 484 vs 244	analiza skuteczności: populacja ITT analiza bezpieczeństwa: chore otrzymujące przynajmniej 1 dawkę przypisanego leczenia	181 (w 20 krajach, w tym 3 ośrodki w Polsce)	GlaxoSmithKline, Tesaro (we współpracy z ENGOT [<i>European Network for Gynecological Oncological Trial</i>] oraz GOG [<i>Gynecologic Oncology Group Foundation</i>])

[^] mediana okresu obserwacji w momencie odcięcia danych dla końcowej analizy przeżycia wolnego od progresji, wyniosła 13,8 (zakres <1,0-28,0) miesiąca.

W badaniu *PRIMA* testowano hipotezę wyższości (*superiority*) terapii niraparybem, podawanym w leczeniu podtrzymującym nad placebo. W ramach publikacji *González-Martín 2019* przedstawiono wyniki analizy wykonanej z odcięciem danych 17 maja 2019 roku – w momencie przeprowadzenia tej analizy, mediana okresu obserwacji wyniosła 13,8 (zakres: <1 do 28) miesięcy. Badanie było stosunkowo liczne – randomizacji (w stosunku 2:1) poddano ogółem 733 chorych (487 w grupie niraparybu oraz 246 w grupie placebo), i stanowili oni populację, w której oceniano skuteczność leczenia (populacja ITT, z ang. *intent-to-treat*). Populację bezpieczeństwa stanowiły pacjentki, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę leku (ogółem 728 chorych, 484 vs 244 NIR vs PBO). Badanie było sponsorowane głównie przez firmę GSK

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

(GlaxoSmithKline), przy współpracy z ENGOT (*European Network for Gynecological Oncological Trial*) oraz GOG (*Gynecologic Oncology Group Foundation*). Pełna nazwa kodowa badania to *PRIMA/ENGOTOV26/GOG-3012*.

Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analizowane w populacji ogólnej, jak również w podgrupie pacjentów z mutacjami genów rekombinacji homologicznej. Ocenę PFS prowadzono centralnie, przez niezależną, poddaną zaślepieniu komisję. Przeżycie wolne od progresji choroby zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego stwierdzenia progresji choroby w badaniach obrazowych (według kryteriów RECIST 1.1), lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Kluczowym dodatkowym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie całkowite (OS), natomiast pozostałymi ocenianymi punktami końcowymi były: czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej, czas przeżycia wolny od drugiej progresji choroby (PFS2) zdefiniowane jako czas od randomizacji do progresji podczas kolejnej terapii przeciwnowotworowej, ocena farmakokinetyczna, oraz punkty końcowe zgłaszane przez pacjentów (PRO, ang. *patient-reported outcomes*), takie jak zmiany wyniku skal FOSI, EQ-5D-5L oraz QLQ-C30/OV28, a także ocena bezpieczeństwa.

W ramach badania wstępnie oszacowano, że potrzeba uwzględnić przynajmniej 620 pacjentek (w tym 310 chorych z mutacjami genów rekombinacji homologicznej), aby z mocą statystyczną 90% wykryć istotną różnicę w PFS pomiędzy grupą niraparybu a placebo, przy założeniu progu istotności 0,025 dla jednostronnego testu. Kryteria te odpowiadały założeniu hazardu względnego pomiędzy analizowanymi grupami wynoszącego 0,50 w podgrupie chorych z mutacjami genów rekombinacji homologicznej oraz 0,65 w całej ocenianej populacji – dodatkowo, kryteria te zostały opracowane po uwzględnieniu nowych informacji, wskazujących na dłuższą niż początkowo zakładano medianę przeżycia w ramionach placebo podgrupy chorych z mutacją genów rekombinacji homologicznej (21 miesięcy) oraz w ogólnej populacji (14 miesięcy). Uwzględniając te założenia, oszacowano, że potrzeba będzie uzyskać przynajmniej 99 zdarzeń PFS w podgrupie chorych z mutacją genów rekombinacji homologicznej, oraz przynajmniej 270 zdarzeń PFS w populacji ogólnej, aby z mocą 90% wykazać HR na poziomie odpowiednio 0,50 oraz 0,65. W ramach analizy głównego punktu końcowego wykorzystano hierarchiczne testowanie hipotez - najpierw oceniano istotność w podgrupie chorych z w mutacjami genów rekombinacji homologicznej (przy $p = 0,025$ dla testu jednostronnego), natomiast w przypadku wykazania istotnego efektu, w dalszej kolejności w całej populacji (również przy $p = 0,025$ dla testu jednostronnego). W odnalezionej publikacji przedstawiono wyniki końcowej analizy PFS oraz wyniki analizy wstępnej (*interim*) przeżycia całkowitego, wykorzystując analogiczny, hierarchiczny schemat. Oszacowano, że przy odnotowaniu przynajmniej 440 zdarzeń zgonów, badanie pozwoli z mocą statystyczną 80% wykazać różnice w OS przy założeniu

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

poziomu istotności 0,025 (dla testu jednostronnego) i założeniu hazardu względnego pomiędzy grupą interwencji i placebo na poziomie 0.75.

Analizę skuteczności klinicznej prowadzono wśród wszystkich pacjentek poddanych randomizacji (ITT), natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji pacjentek, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę zaplanowanej terapii.

Przebieg pacjentek w ramach badania *PRIMA* podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8. Przebieg pacjentek w badaniu *PRIMA*, NIR vs PBO (publikacja *González-Martín 2019*).

Status		NIR, n (%*)	PBO, n (%*)	
Poddane ocenie według kryteriów włączenia do badania		989 (100%)		
Wykluczenie z badania zgodnie z kryteriami wykluczenia		256 (25,9%)		
Randomizacja		733 (74,1%)		
Populacja ITT (ocena skuteczności)		487 (100%)	246 (100%)	
Brak leczenia		3 (0,6%)	2 (0,8%)	
ogółem		484 (99,4%)	244 (99,2%)	
Pacjentki otrzymujące leczenie (populacja bezpieczeństwa):	pacjentki z mutacjami genów rekombinacji homologicznej (HRD, ang. <i>homologous-recombination deficiency</i>)	245 (50,3%)	125 (50,8%)	
	pacjentki z brakiem mutacji genów rekombinacji homologicznej (HRP, ang. <i>homologous-recombination proficiency</i>) [^]	239 (49,1%)	119 (48,4%)	
ogółem	populacja ogólna badania	307 (63,0%)	175 (71,1%)	
	HRD	124 (25,5%)	83 (33,7%)	
z powodu AEs	populacja ogólna badania	58 (11,9%)	5 (2,0%)	
	HRD	27 (5,5%)	2 (0,8%)	
Zakończenie leczenia:	z powodu progresji choroby	populacja ogólna badania	218 (44,8%)	162 (65,9%)
	HRD	80 (16,4%)	76 (30,9%)	
wycofanie zgody	populacja ogólna badania	12 (2,5%)	1 (0,4%)	
	HRD	8 (1,6%)	0 (0,0%)	
inne przyczyny	populacja ogólna badania	19 (3,9%)	7 (2,8%)	
	HRD	9 (1,8%)	5 (2,0%)	

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

	Status	NIR, n (%*)	PBO, n (%*)
Pacjentki pozostające w badaniu i otrzymujące leczenie po dacie odcięcia danych	populacja ogólna badania	177 (36,3%)	69 (28,0%)
	HRD	121 (24,8%)	42 (17,1%)
	HRP	56 (11,5%)	27 (11,0%)
ogółem	populacja ogólna badania	90 (18,6%)	55 (22,5%)
	HRD	36 (14,7%)	20 (16,0%)
wycofanie zgody	populacja ogólna badania	36 (7,4%)	18 (7,4%)
	HRD	17 (6,9%)	7 (5,6%)
utrata z obserwacji	populacja ogólna badania	1 (0,2%)	1 (0,4%)
	HRD	1 (0,4%)	1 (0,8%)
Zakończenie udziału w badaniu^^	populacja ogólna badania	48 (9,9%)	30 (12,3%)
	HRD	16 (6,5%)	9 (7,2%)
decyzja sponsora	populacja ogólna badania	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	HRD	0 (0,0%)	0 (0,0%)
inne	populacja ogólna badania	4 (0,8%)	6 (2,5%)
	HRD	2 (0,8%)	3 (2,4%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ na wykresie z przepływem chorych w ramach badania *PRIMA*, w ramach podgrupy opisanej jako HRP uwzględniono również pacjentki o nieokreślonym statusie HRD; szczegółową liczebność pacjentek w określonych podgrupach w populacji ITT podano w tabeli poniżej (Tabela 9);

^^ dane na podstawie dokumentu *EPAR 2020*.

Ogółem, skringowi poddano 989 pacjentek, spośród których 733 (74,1%) spełniły przyjęte kryteria włączenia i zostały poddane randomizacji w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej niraparyb (n = 487) oraz do grupy otrzymującej placebo (n = 246). Pacjentki te stanowiły populację, w której oceniano skuteczność kliniczną (populacja ITT). Wśród pacjentek poddanych randomizacji, 3 (0,6%) w grupie niraparybu oraz 2 (0,8%) w grupie placebo nie otrzymały przepisanej lekczenia, więc grupę leczoną (w której oceniano bezpieczeństwo) stanowiły 484 (99,4%) pacjentki w grupie niraparybu oraz 244 (99,2%) pacjentki w grupie placebo. Wśród tych pacjentek (w populacji oceny bezpieczeństwa), mutacje genów rekombinacji homologicznej stwierdzono u 245 (50,3%) pacjentek z grupy niraparybu oraz u 125 (50,8%) z grupy placebo (podgrupa HRD, ang. *homologous-recombination deficiency*), natomiast pozostałe pacjentki stanowiły podgrupę bez mutacji genów rekombinacji homologicznej, czyli populację ze sprawnymi mechanizmami naprawy DNA (HRP, ang. *homologous-recombination proficiency*), oraz podgrupę bez

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

określonego statusu HRD; łącznie liczebności tych dwóch ostatnich populacji wyniosły 239 (49,1%) vs 119 (48,4%) pacjentek (tabela nr 8). Szczegółowy podział chorych na podgrupy wyróżnione względem statusu HRD oraz obecności mutacji genów *BRCA* w populacji ITT przedstawiono z kolei w tabeli poniżej (Tabela 9).

Tabela 9. Szczegóły podgrup pacjentek w badaniu *PRIMA* wyróżnionych ze względu na status HRD oraz obecność mutacji genów *BRCA*, w populacji ITT, NIR vs PBO (publikacja *González-Martín 2019*).

Status	NIR, n (%)	PBO, n (%)
Populacja ITT (ocena skuteczności)	487 (100%)	246 (100%)
pacjentki z mutacjami genów rekombinacji homologicznej (HRD, ang. <i>homologous-recombination deficiency</i>), w tym:	247 (50,7%)	126 (51,2%)
Pacjentki z mutacjami genów <i>BRCA</i>	152 (31,2%)	71 (28,9%)
Pacjentki bez mutacji genów <i>BRCA</i>	95 (31,2%)	55 (22,3%)
pacjentki z brakiem mutacji genów rekombinacji homologicznej (HRP, ang. <i>homologous-recombination proficiency</i>)	169 (34,7%)	80 (32,5%)
pacjentki z nieokreślonym statusem HRD/HRP	71 (14,6%)	40 (16,3%)

W populacji ITT, pacjentki z HRD stanowiły około połowę ocenianej grupy: 247 (50,7%) w grupie NIR oraz 126 (51,2%) w grupie PBO. Wśród tych pacjentek mutacje genów *BRCA* były obecne u 152 (31,2%) oraz 71 (28,9%) pacjentek odpowiednio z grupy niraparybu oraz placebo, natomiast u 95 (31,2%) oraz 55 (22,3%) stwierdzono status HRD, ale bez obecności mutacji genów *BRCA*. Podgrupa pacjentek, u których nie stwierdzono mutacji genów odpowiedzialnych za rekombinację homologiczną (status HRP) liczyła odpowiednio 169 (34,7%) oraz 80 (32,5%) osób, natomiast liczebność grupy pacjentek bez określonego statusu HRD/HRP wyniosła 71 (14,6% vs 40 (16,3%).

W momencie przeprowadzenia analizy końcowej PFS, opisywanej w ramach publikacji *González-Martín 2019*, leczenie zakończyło ogółem 307 (63,0%) pacjentek z grupy niraparybu, oraz 175 (71,1%) z grupy placebo, w tym odpowiednio 124 (25,5%) oraz 83 (33,7%) w podgrupie HRD. Najczęściej przyczyną zakończenia leczenia była progresja choroby – z tego powodu leczenie zakończyło 218 (44,8%) pacjentek z grupy niraparybu oraz 162 (65,9%) chorych z grupy placebo w całej badanej populacji, oraz 80 (16,4%) i 76 (30,9%) pacjentek w podgrupie HRD. Obserwowano istotnie wyższy odsetek pacjentek, które zakończyły leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej niraparyb, w porównaniu do kontroli: 58 (11,9%) vs 5 (2,0%) w populacji ogólnej ($p = 0,0001$), oraz 27 (5,5%) vs 2 (0,8%) w podgrupie HRD ($p = 0,0077$). Również liczbowo więcej pacjentek z grupy niraparybu wycofało swoją zgodę na udział

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

w badaniu – 12 (2,5%) w grupie niraparybu w porównaniu z 1 (0,4%) pacjentką w grupie placebo, ale różnice te nie były znamienne, $p = 0,0825$ (8 [1,6%] vs 0 [0,0%] w podgrupie HRD, $p = 0,1359$). Ogółem, 177 (36,3%) pacjentek wciąż otrzymywało niraparyb w momencie przeprowadzenia opisywanej analizy, w porównaniu do 69 (28,0%) pacjentek wciąż otrzymujących placebo, z czego 121 (24,8%) vs 42 (17,1%) pacjentek miało mutacje genów rekombinacji homologicznej, a 56 (11,5%) vs 27 (11,0%) nie miało takich mutacji.

W badaniu obecne były również dwie podgrupy pacjentek, wyróżnione względem otrzymywanego schematu początkowego leczenia (szczegóły odnośnie interwencji stosowanych w badaniu podano w rozdziale 5.3). Początkowo pacjentki włączane do badania otrzymywały jedną, ustaloną dawkę 300 mg, natomiast po wprowadzeniu poprawki do protokołu badania, umożliwiono stosowanie zindywidualizowanej dawki leczenia – chore spełniające odpowiednie kryteria (masa ciała < 77 kg lub liczba płytek krwi < 150 tysięcy w mm^3) mogły otrzymać niższą początkową dawkę leku (200 mg), w celu zapobieżenia występowaniu zdarzeń niepożądanych, które pojawiają się częściej w tej grupie pacjentek. Tak więc w badaniu obecne były dwie grupy chorych – pacjentki otrzymujące ustaloną dawkę początkową (FSD, ang. *fixed starting dose*), oraz pacjentki otrzymujące zindywidualizowaną dawkę początkową (ISD, ang. *individualised starting dose*). W dokumencie *EPAR 2020* przedstawiono przepływ pacjentek z uwzględnieniem tych dwóch grup, zarówno dla całej ocenianej populacji, jaki chorych z HRD – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przepływ pacjentek w ramach grup wyróżnionych względem początkowego schematu leczenia, NIR vs PBO, badanie *PRIMA*.

Oceniana grupa	FSD				ISD			
	Ogółem		HRD		Ogółem		HRD	
	NIR, n (%)	PBO n (%)	NIR, n (%)	PBO n (%)	NIR, n (%)	PBO n (%)	NIR, n (%)	PBO n (%)
Chore poddane randomizacji	317	158	160	83	170	88	87	43
Chore, które nie otrzymały leczenia	2	0	1	0	1	2	1	1
Populacja bezpieczeństwa (otrzymanie przynajmniej 1 dawki leku)	315 (100%)	158 (100%)	159 (100%)	83 (100%)	169 (100%)	86 (100%)	86 (100%)	42 (100%)
Kontynuacja leczenia w momencie odcięcia danych	111 (35,2%)	42 (26,6%)	74 (45,6%)	24 (28,9%)	66 (39,1%)	27 (31,4%)	47 (54,7%)	18 (42,9%)
Zakończenie leczenia	204 (64,8%)	116 (73,4%)	85 (53,5%)	59 (71,1%)	103 (60,9%)	59 (68,6%)	39 (45,3%)	24 (57,1%)
AEs	35 (11,1%)	3 (1,9%)	17 (10,7%)	2 (2,4%)	23 (13,6%)	2 (2,3%)	10 (11,6%)	0 (0,0%)
Progresja choroby	144 (45,7%)	109 (69,0%)	56 (35,2%)	54 (65,1%)	74 (43,8%)	53 (61,6%)	24 (27,9%)	22 (52,4%)

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Oceniana grupa	FSD				ISD			
	Ogółem		HRD		Ogółem		HRD	
	NIR, n (%)	PBO n (%)	NIR, n (%)	PBO n (%)	NIR, n (%)	PBO n (%)	NIR, n (%)	PBO n (%)
Nieprzestrzeganie protokołu badania (<i>non-compliance</i>)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zgon	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Liczba płytek nie uległa poprawie w ciągu 28 dni leczenia (1 cykl)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	10 (3,2%)	0 (0,0%)	6 (3,8%)	0 (0,0%)	2 (1,2%)	1 (1,2%)	2 (2,3%)	0 (0,0%)
Inne	14 (4,4%)	4 (2,5%)	6 (3,8%)	3 (3,6%)	4 (2,4%)	3 (3,5%)	3 (3,5%)	2 (4,8%)
Zakończenie udziału w badaniu	68 (21,6%)	38 (24,1%)	29 (18,2%)	19 (22,9%)	22 (13,0%)	17 (19,8%)	7 (8,1%)	1 (2,4%)
Wycofanie zgody na udział w badaniu	30 (9,5%)	12 (7,6%)	12 (7,5%)	7 (8,4%)	6 (3,6%)	6 (7,0%)	5 (5,8%)	0 (0,0%)
Utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)	0 (0,0%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Zgon	33 (10,5%)	20 (12,7%) [^]	15 (9,4%)	8 (9,6%) [^]	15 (8,9%)	10 (11,6%)	1 (1,2%)	1 (2,4%)
Decyzja sponsora	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Inne	4 (1,3%)	5 (3,2%)	2 (1,3%)	3 (3,6%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zgony w badaniu ogółem	33 (10,5%)	21 (13,3%) [^]	15 (9,4%)	9 (10,8%) [^]	15 (8,9%)	10 (11,6%)	1 (1,2%)	1 (2,4%)
W trakcie leczenia	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
W trakcie okresu obserwacji	33 (10,5%)	21 (13,3%) [^]	15 (9,4%)	9 (10,8%) [^]	15 (8,9%)	10 (11,6%)	1 (1,2%)	1 (2,4%)

[^] dane dotyczące przeżycia dla 1 pacjentki uzyskano po zakończeniu udziału w badaniu.

Jakość badania *PRIMA* oceniano za pomocą skali Jadad oraz narzędzia *Cochrane Risk of Bias* w wersji 2 – ROB2. W przypadku skali Jadad, badanie uzyskało najwyższą ocenę (5 punktów), z uwagi na poprawnie przeprowadzony proces randomizacji, obecność zaślepienia oraz opis przepływu pacjentów w ramach badania. Podsumowanie oceny dla wybranych punktów końcowych (punkty skuteczności klinicznej oraz AEs ogółem w ocenie bezpieczeństwa) według narzędzia ROB2 podsumowano natomiast w tabeli poniżej (Tabela 11), natomiast szczegółową ocenę zamieszczono w załączniku do niniejszego raportu (Tabela 62).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, w których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 11. Podsumowanie oceny jakości badania *PRIMA* według skali ROB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - populacja ogólna	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie całkowite (OS) - populacja ogólna	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST) - populacja ogólna	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena objawów choroby według formularza FOSI	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
AEs ogółem	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ogółem, proces randomizacji zastosowany w badaniu był poprawny – pacjentki przydzielono w sposób losowy do ocenianych grup w stosunku 2:1, wykorzystując centralny internetowy system komputerowy i zachowując zaślepienie. Dodatkowo, wprowadzono stratyfikację randomizacji: względem odpowiedzi na wcześniejszą chemioterapię (całkowita vs częściowa), wcześniejszej terapii neoadjuwantowej (brak vs obecna), oraz statusu mutacji genów rekombinacji homologicznej (brak vs obecne vs nie określono). Z uwagi na dobry opis randomizacji, poprawną metodę jej przeprowadzenia i utrzymanie utajnienia procesu randomizacji, ryzyko błędu systematycznego wynikające z nieprawidłowości procesu randomizacji oceniono na niskie. Również jako niskie określono ryzyko odstępstwa od zaplanowanej interwencji – badanie prowadzono w układzie podwójnego zaślepienia (pacjentki oraz personel uczestniczący w badaniu), natomiast ocenę skuteczności klinicznej prowadzono zgodnie z zasadą ITT – w populacji pacjentek, które zostały poddane randomizacji. Ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród pacjentek, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę leku i populacja ta obejmowała ponad 99% populacji ITT. Dane dla głównego punktu końcowego (PFS), oraz kluczowego dodatkowego (OS), a także dla pozostałych punktów końcowych były dostępne dla większości pacjentek – w badaniu nie utracono nikogo z obserwacji, natomiast analizy, jak już wspomniano, przeprowadzono dla populacji ITT (skuteczność) lub populacji otrzymującej przynajmniej 1 dawkę leku (bezpieczeństwo), w związku z czym również w tej kategorii ryzyko pojawienia się błędu systematycznego oceniono jako niskie. W ocenie jakości życia wprowadzono co prawda cenzorowanie wyników dla pacjentów bez pomiaru wyjściowego i w trakcie obserwacji, ale liczba chorych z dostępnymi wynikami była wysoka (479/486 [98,6%] vs 240/246 [97,6%]). W przypadku oceny błędu systematycznego wynikającego z metody przyjętej do oceny danego punktu końcowego,

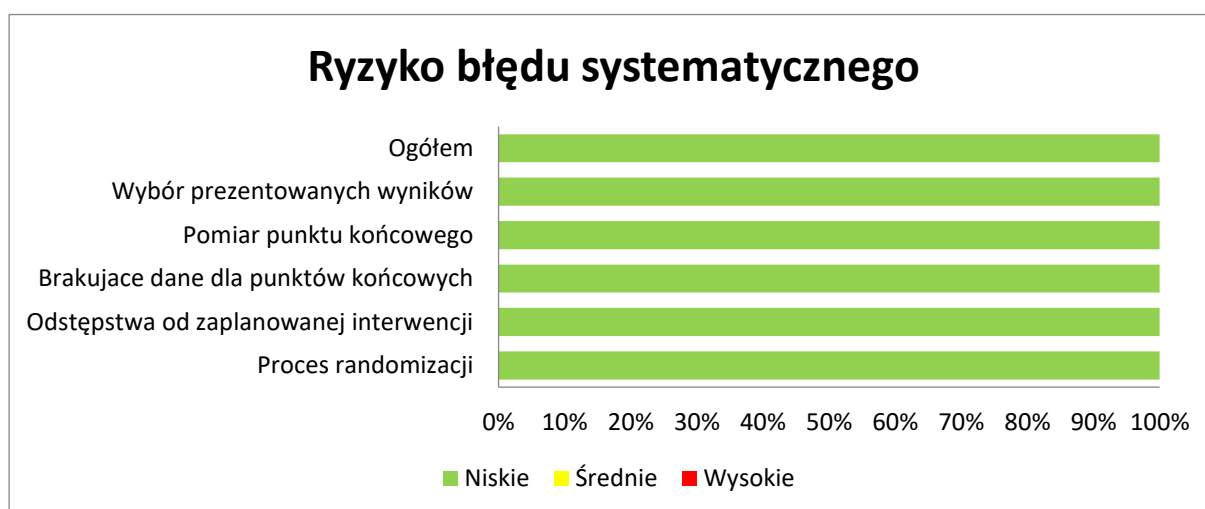
Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ryzyko uznano za niskie – przeżycie całkowite było obiektywnym punktem końcowym, gdyż przypadek zgonu jest jednoznaczny, podobnie jak rozpoczęcie kolejnej terapii czy przypadki zdarzeń niepożądanych. Z kolei progresja choroby, stanowiąca podstawę oceny PFS (oraz PFS2), była stwierdzana przez niezależną, zaślepioną komisję, na podstawie przyjętych kryteriów (RECIST 1.1) i ocena była prowadzona w takich samych punktach czasowych po stronie niraparybu oraz placebo. Nie stwierdzono również, by dane wykorzystane w ocenie analizowanych punktów końcowych zostały preferencyjnie wyselekcjonowane do oceny, dodatkowo dostępny był protokół badania oraz plan analizy statystycznej, które były przestrzegane – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie. Ogółem, badanie charakteryzowało się bardzo dobrą jakością, z niskim ryzykiem wystąpienia błędów systematycznych.

Ocenę jakości badania według narzędzia ROB2 podsumowano również na wykresie poniżej.

Wykres 2. Podsumowanie oceny jakości badania *PRIMA* dla oceny punktów końcowych skuteczności klinicznej oraz oceny bezpieczeństwa (AEs ogółem), według skali ROB2.



W ramach badania *PRIMA* wprowadzono łącznie 3 poprawki do protokołu badania – szczegółowe informacje odnośnie zmian, które wprowadziły podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Zmiany protokołu badania *PRIMA*.

Nr poprawki	Data wprowadzenia	Zmiany
1	1 grudnia 2016 r.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poszerzono kryteria włączenia, aby umożliwić udział wszystkim pacjentkom ze stopniem zaawansowania nowotworu III lub IV, które otrzymały pierwszą linię chemioterapii opartą na platynie – wcześniejsze kryteria zawężyły populację do chorych HRD ▪ Dodano punkty końcowe związane z kolejnym leczeniem stosowanym u pacjentki (PFS2, czas do kolejnej terapii)

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Nr poprawki	Data wprowadzenia	Zmiany
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dodano ocenę związku pomiędzy statusem HRD a wrażliwością na terapię opartą na platynie jako jeden z celów analiz eksploracyjnych ▪ Wprowadzono dodatkowe czynniki stratyfikacji: chemioterapia neoadjuwantowa (tak/nie) oraz status HRD do czynnika odpowiedzi na leczenie (całkowita/częściowa) ▪ Zespół mielodysplastyczny (MDS) oraz ostra białaczka szpikowa (AML) zostały dodane jako AEs specjalnego zainteresowania ▪ Kryteria włączenia zostały poszerzone o wymóg niskiego zróżnicowania nowotworu oraz o wymagania dotyczące histologii (nowotwór o histologii o histologii surowiczej lub endometrioidalnej surowiczej lub endometrioidalnej) ▪ Kryteria wykluczenia zostały zredagowane, by stanowić bardziej specyficzne wytyczne
2	16 listopada 2017 r.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wprowadzenie możliwości stosowania ustalonej oraz zindywidualizowanej (w oparciu o masę ciała i liczbę płytek krwi) dawki początkowej leku ▪ Ustalono nową docelową liczbę pacjentek, z 330 na 468, z uwagi na zmniejszenie oczekiwanej mediany PFS ▪ Inne nowotwory (poza MDS/AML), nieinfekcyjne zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>), oraz toksyczność dla embrionów lub płodów zostały dodane jako kolejne AEs specjalnego zainteresowania ▪ Zasady dostosowywania leczenia zostały zmodyfikowane, aby uwzględnić możliwość stosowania różnych dawek początkowych
3	12 lutego 2018 r.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ustalono nową docelową liczbę pacjentek z 468 na 620, z uwagi na spodziewanym wydłużeniu mediany PFS u chorych z mutacjami genu <i>BRCA</i>

Ogółem, w badaniu *PRIMA* wprowadzono 3 kolejne poprawki do protokołu. Najważniejsze zmiany obejmowały poszerzenie kryteriów włączenia pacjentek w ramach pierwszej poprawki oraz umożliwienie stosowania zindywidualizowanej dawki początkowej leku w ramach drugiej poprawki. Docelowa liczba pacjentek, które miały być uwzględnione w badaniu, wzrosła z 330 do 468 w ramach zmian wprowadzonych drugą poprawką, a następnie została zwiększona w 3 poprawce i ustalona na 620 osób.

5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W tabeli poniżej (Tabela 13) przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentek do badania *PRIMA*, opracowane na podstawie protokołu badania (wersja 4, dostępna na stronach clinicaltrials.gov). Ogółem, do badania włączono dorosłe pacjentki z histologicznie potwierdzonym, niskozróżnicowanym (ang. *high-grade*) rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, o histologii surowiczej (lub dominującej histologii surowiczej), w stadium III lub IV zaawansowania według klasyfikacji FIGO. Mogły one przejść wcześniej zabieg cytoredukcji (pierwotny lub odroczonej, ang. *primary debulking surgery* lub *interval debulking surgery*), a także chemioterapię neoadjuwantową. Wszystkie włączone do badania pacjentki musiały otrzymać od 6 do 9 cykli chemioterapii opartej na platynie. Wymagano, by po trzecim

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

lub kolejnych cyklach chemioterapii pacjentka uzyskała całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie (odpowiedź obiektywną). Dodatkowo wymagano, by stężenie CA-125 pozostawało w normie w trakcie leczenia, lub uległo zmniejszeniu o więcej niż 90% i następnie było stabilne przez co najmniej 7 dni. W ramach badania dopuszczono pacjentki, które otrzymywały chemioterapię dootrzewnowo.

Tabela 13. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentek podlegających rekrutacji do badania *PRIMA*.

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Histologicznie potwierdzony, niskozróżnicowany (ang. <i>high-grade</i>) rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej o histologii surowiczej lub endometrioidalnej (lub dominującym udziale postaci surowiczej lub endometrioidalnej) ▪ Zaawansowany nowotwór – stadium III lub IV według klasyfikacji FIGO 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjentki z nabłonkowym rakiem jajnika o histologii śluzowatej lub jasnokomórkowej ▪ Mięsakorak lub niezróżnicowany rak jajnika
Kryteria chirurgiczne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieoperacyjny rak w stopniu III lub IV zaawansowania ▪ Operacyjny rak w stopniu IV zaawansowania ▪ Pacjentki z rakiem w stopniu zaawansowania III lub IV, które otrzymywały chemioterapię neoadjuwantową i zabieg cytoredukcji odroczonej (ang. <i>interval debulking surgery</i>, IDS) ▪ Pacjentki z nowotworem w III stopniu zaawansowania, z widoczną chorobą resztkową po pierwotnym zabiegu cytoredukcji (ang. <i>primary debulking surgery</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjentki z rakiem w stopniu zaawansowania III bez widocznej choroby resztkowej po pierwotnym zabiegu cytoredukcji ▪ Więcej niż 2 zabiegi cytoredukcyjne w ocenianym schorzeniu ▪ Duży zabieg chirurgiczny (w ocenie badaczy) przeprowadzony w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia badania, lub brak ustąpienia wszystkich niekorzystnych efektów przebytego zabiegu chirurgicznego ▪ Zabieg drenażu w przebiegu wodobrzusza w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania
Kryteria odnośnie wcześniejszej chemioterapii lub ogólnie wcześniejszego leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 6 i ≤ 9 cykli chemioterapii opartej na platynie (1 linia leczenia choroby zaawansowanej) ▪ ≥ 2 cykle pooperacyjnej chemioterapii opartej na platynie w przypadku pacjentek po zabiegu cytoredukcji odroczonej ▪ Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie po ≥ 3 cyklach chemioterapii ▪ Stężenia CA-125 w granicach normy, lub zmniejszenie stężenia CA-125 o więcej niż 90% podczas chemioterapii, ustabilizowane w ciągu 7 dni (tzn. brak wzrostu stężenia o $> 15\%$ od nadiru) ▪ Dopuszczono udział pacjentek otrzymujących chemioterapię dootrzewnową 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP lub udział w badaniu, gdzie w którymkolwiek z ramion stosowany jest inhibitor PARP ▪ Stosowanie bewacyzumabu jako leczenia podtrzymującego – pacjentki, które otrzymywały bewacyzumab wraz z chemioterapią 1 linii, ale nie mogły go otrzymać jako leczenia podtrzymującego (z uwagi na zdarzenia niepożądane lub z innych powodów) mogły uczestniczyć w badaniu, pod warunkiem otrzymania ostatniej dawki bewacyzumabu ≥ 28 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu ▪ Stosowanie eksperymentalnej terapii w ciągu ostatnich 4 tygodni lub w okresie czasu krótszym niż 5 okresów półtrwania otrzymywanego leku (którykolwiek dłuższy) ▪ Radioterapia paliatywna obejmująca $>20\%$ szpiku kostnego w ciągu 1 tygodnia od pierwszej dawki ocenianego leku
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Płeć żeńska ▪ Wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciąża, karmienie piersią lub spodziewane poróżnienie dziecka w trakcie planowanej terapii lub w ciągu 180 dni po ostatniej dawce planowanego leczenia

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Randomizacja w ciągu 12 tygodni licząc od pierwszego dnia ostatniego cyklu chemioterapii ▪ Centralna ocena statusu HRD ▪ Ujemny wynik testu ciążowego (z moczu lub osocza – ocena hCG) w ciągu 7 dni poprzedzających podanie 1 dawki leku ▪ Zgoda na użycie uznanych środków antykoncepcyjnych lub abstynencji seksualnej w trakcie badania, od dnia włączenia do 180 dni od ostatniej dawki leku – wymóg dotyczył kobiet zdolnych do zajścia w ciążę ▪ Stopień sprawności ECOG 0-1 ▪ Odpowiednia czynność narządów wewnętrznych, określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ Całkowita liczba neutrofilii $\geq 1500/\mu\text{l}$ ○ Liczba płytek krwi $\geq 100000/\mu\text{l}$ ○ Hemoglobina $\geq 10 \text{ g/dl}$ ○ Kreatynina w osoczu $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub obliczony klirens kreatyniny $\geq 60 \text{ ml/min}$ (przy użyciu formuły Cockcroft’a-Gault’a) ○ Całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ ○ AST oraz ALT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$, a w przypadku obecnych przerzutów do wątroby $\leq 5 \times \text{GGN}$ ▪ Wyrażenie zgody na prowadzenie oceny punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs) podczas badania oraz po 4, 8, 12 i 24 tygodniach po zakończeniu leczenia, niezależnie od następnej otrzymywanej terapii ▪ Dostępność próbki biopsji guza (utrwalona w formalnie lub parafinie), lub zgoda na pobranie takiej próbki ▪ Możliwość stosowania leków w postaci doustnej 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nadwrażliwość na niraparyb lub którykolwiek ze składników preparatu ▪ Udział w innym badaniu klinicznym dotyczącym niraparybu lub innego leku w fazie eksperymentalnej ▪ Obecność hematologicznych zdarzeń niepożądanych w wyniku uprzedniej chemioterapii, utrzymujących się > 4 tygodni: AEs w ≥ 3 stopnia nasilenia: anemia, neutropenia, trombocytopenia ▪ Diagnoza zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (AML) ▪ Schorzenia współistniejące, mogące wpływać na wyniki badania lub utrudniać udział pacjenta w badaniu (np. anemia wymagająca częstych transfuzji, trombocytopenia), w tym: transfuzja w ciągu 2 tygodni od pierwszej dawki leku oraz leczenie czynnikami stymulującymi kolonie granulocytów (G-CSF, GM-CSF, erytropoetyna rekombinowana) w ciągu 2 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku w ramach badania ▪ Planowane oddanie krwi w czasie trwania badania lub do 90 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku w ramach badania ▪ Diagnoza innego nowotworu lub leczenie innego nowotworu w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania, z wyjątkiem wyleczonego raka szyjki macicy lub dróg moczowych in situ, nieczerniakowego raka skóry lub raka przewodowego in situ ▪ Niekontrolowana lub nieleczona karcynoma toza opon mózgowych ▪ Obecność istotnych, niekontrolowanych schorzeń ogólnoustrojowych lub aktywnych, niekontrolowanych zakażeń ▪ Upośledzenie czynności układu immunologicznego ▪ Aktywna marskość wątroby ▪ Wynik pomiaru odstępu QT (QTc) w EKG $> 480 \text{ ms}$ w momencie skriningu

Wśród dodatkowych kryteriów włączenia, wymagano wyrażenia pisemnej zgody przez pacjentkę na udział w badaniu. Warunkiem udziału w badaniu było również rozpoczęcie procesu randomizacji w ciągu 12 tygodni, licząc od pierwszego dnia ostatniego cyklu chemioterapii. Dodatkowo, wymagano również wyników centralnej oceny obecności lub braku mutacji genów odpowiedzialnych za homologiczną rekombinację. Wyniki tej oceny musiały być dostępne przed randomizacją, z uwagi na fakt, że status HRD był wykorzystywany jako jeden z czynników stratyfikacyjnych. Próbkę guza, służącą ocenie statusu HRD, mogły zostać dostarczone przed okresem skriningu w przypadku bardzo prawdopodobnego spełnienia

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

pozostałych kryteriów włączenia przez pacjentkę. W przypadku określenia statusu HRD jako „nieokreślony” (np. z powodu braku wystarczającej próbki guza), nie było konieczności powtarzania testu. Pacjentki, których status HRD został ustalony przez podmiot komercyjny, mogły brać udział w badaniu, pod warunkiem dostarczenia próbki guza celem oceny centralnej.

Pacjentki uwzględniane w badaniu nie mogły być w ciąży (wymagano ujemnego wyniku testu ciążowego wykonanego w ciągu tygodnia przed planowanym przyjęciem pierwszej dawki leku), a kobiety zdolne do zajścia w ciążę musiały wyrazić zgodę na stosownie odpowiednich metod antykoncepcji, lub abstynencji seksualnej do 180 dni po zakończeniu terapii w ramach badania. Wymagano by włączone pacjentki charakteryzowały się dobrym stopniem sprawności (ocena ECOG 0 lub 1), oraz by miały odpowiednią czynność narządów wewnętrznych, co weryfikowano na podstawie wyników badań laboratoryjnych. Pacjentki musiały również wyrazić zgodę i zadeklarować gotowość prowadzenia oceny punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs). Wymagano również, by pacjentki biorące udział w badaniu miały dostępną próbkę biopsyjną guza (lub wyraziły zgodę na pobranie takiej próbki), oraz by mogły przyjmować leki w postaci doustnej.

Kryteria wykluczenia obejmowały inne histologie nowotworów (śluzowata, jasnokomórkowa, mięsakoraki lub niezróżnicowany rak jajnika) oraz przebieg wcześniejszych zabiegów chirurgicznych – wykluczono pacjentki otrzymujące więcej niż 2 wcześniejsze zabiegi cytoredukcyjne w ramach leczenia raka jajnika, a także pacjentki z chorobą w III stopniu zaawansowania bez choroby resztkowej po pierwotnym zabiegu cytoredukcji. Dodatkowo, wykluczano również pacjentki, które przeszły duży (w ocenie badaczy) zabieg chirurgiczny w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia badania, lub u których w tym czasie nie ustąpiły wszystkie negatywne efekty takiego zabiegu, a także pacjentki z zabiegiem drenażu wodobrzusza, który wykonano w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania.

Wprowadzono również szereg kryteriów wykluczenia z uwagi na wcześniejsze lub dodatkowo stosowane leczenie – między innymi wykluczano pacjentki otrzymujące wcześniej inhibitory PARP lub chore biorące udział w innym badaniu klinicznym oceniającym inhibitory PARP, chore otrzymujące eksperymentalne leczenie w ciągu ostatnich 4 tygodni lub w czasie krótszym niż 5 okresów półtrwania otrzymanego leku (którykolwiek okres był dłuższy) oraz chore stosujące bewacyzumab jako leczenie podtrzymujące – wyjątek stanowiły pacjentki, które stosowały wcześniej bewacyzumab ale nie mogły go kontynuować jako terapii podtrzymującej, pod warunkiem zakończenia leczenia bewacyzumabem ≥ 28 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu. W badaniu nie mogły uczestniczyć pacjentki, które

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

otrzymywały radioterapię paliatywną, obejmującą >20% szpiku kostnego w ciągu tygodnia od pierwszej dawki ocenianego leku.

Ponadto z badania wykluczano kobiety ciężarne, karmiące lub planujące poczęcie dziecka w trakcie badania. Wykluczono także kobiety z obecnymi współistniejącymi schorzeniami, które mogły zaburzać wyniki badania lub uniemożliwić spełnienie wymogów określonych protokołem badania. Dodatkowo, wykluczano również pacjentki otrzymujące leczenie eksperymentalne lub uczestniczące w badaniu takiego leku. W badaniu nie mogły również brać udziału pacjentki charakteryzujące się nadwrażliwością na niraparyb lub którykolwiek ze składników otrzymywanego preparatu.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej (Tabela 14) przedstawiono charakterystykę kliniczną oraz demograficzną pacjentek włączonych do badania *PRIMA* – zarówno w populacji ogółem, jak i w podgrupie chorych z obecnymi mutacjami genów odpowiedzialnych za rekombinację homologiczną DNA (HRD). Charakterystyki uzupełniono o wybrane dodatkowe (odsetek osób ≥ 65 lat, odsetek pacjentek rasy białej, odsetek pacjentek z Europy Wschodniej, czas od diagnozy choroby do 1 dawki leku w ramach badania), przedstawione w dokumencie *EPAR 2020*.

Tabela 14. Charakterystyki wyjściowe pacjentek[^], NIR vs PBO, badanie *PRIMA*.

Charakterystyka wyjściowa	NIR		PBO		
	HRD, N = 247	Populacja ogółem, N = 487	HRD, N = 126	Populacja ogółem, N = 246	
Wiek [lata]					
Mediana (zakres)	58 (32-83)	62 (32-85)	58 (33-82)	62 (33-88)	
Chorzy ≥ 65 lat	74 (30%)	190 (39,0%)	38 (30,2%)	99 (40,2%)	
Ocena sprawności w skali ECOG, n (%)					
0	182 (73,7%)	337 (69,2%)	97 (77,0%)	174 (70,7%)	
1	65 (26,3%)	150 (30,8%)	29 (23,0%)	72 (29,3%)	
Stadium zaawansowania raka według klasyfikacji FIGO, n (%)					
ogółem	161 (65,2%)	318 (65,3%)	78 (61,9%)	158 (64,2%)	
III	A	4 (1,6%)	7 (1,4%)	4 (1,6%)	
	B	10 (4,0%)	16 (3,3%)	12 (4,9%)	
	C	140 (56,7%)	285 (58,5%)	67 (53,2%)	138 (56,1%)
	nie określono	7 (2,8%)	10 (2,1%)	1 (0,8%)	4 (1,6%)

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Charakterystyka wyjściowa	NIR		PBO	
	HRD, N = 247	Populacja ogółem, N = 487	HRD, N = 126	Populacja ogółem, N = 246
IV	86 (34,8%)	169 (34,7%)	48 (38,1%)	88 (35,8%)
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)				
Jajnik	201 (81,4%)	388 (79,7%)	105 (83,3%)	201 (81,7%)
Jajowód	32 (13,0%)	65 (13,3%)	13 (10,3%)	32 (13,0%)
Otrzewna	14 (5,7%)	34 (7,0%)	8 (6,3%)	13 (5,3%)
Typ histopatologiczny raka^{^^}, n (%)				
Surowiczy	234 (94,7%)	465 (95,5%)	116 (92,1%)	230 (93,5%)
Endometrioidalny	5 (2,0%)	11 (2,3%)	6 (4,8%)	9 (3,7%)
Inny	8 (3,2%)	11 (2,3%)	4 (3,2%)	6 (2,4%)
Wcześniejsza chemioterapia neoadjuwantowa, n (%)				
Tak	156 (63,2%)	322 (66,1%)	80 (63,5%)	167 (67,9%)
Nie	91 (36,8%)	165 (33,9%)	46 (36,5%)	79 (32,1%)
Odpowiedź na leczenie chemioterapią opartą na platynie, n (%)				
Całkowita	185 (74,9%)	337 (69,2%)	93 (73,8%)	172 (70,0%)
Częściowa	62 (25,1%)	150 (30,8%)	33 (26,2%)	74 (30,0%)
Stężenie CA-125, n (%)				
≤ GGN	236 (95,5%)	450 (92,4%)	120 (95,2%)	226 (91,9%)
> GGN	9 (3,6%)	34 (7,0%)	5 (4,0%)	18 (7,3%)
Brak danych	2 (0,8%)	3 (0,6%)	1 (0,8%)	2 (0,8%)
Liczba cykli chemioterapii opartej na platynie, n (%)				
6	165 (66,8%)	333 (68,4%)	84 (66,7%)	170 (69,1%)
7-9	52 (21,1%)	124 (25,5%)	28 (22,2%)	62 (25,2%)
Brak danych	30 (12,1%)	30 (6,2%)	14 (11,1%)	14 (5,7%)
Dodatkowe charakterystyki na podstawie EPAR 2020				
Pacjentki ≥ 65 lat	74 (30%)	190 (39,0%)	38 (30,2%)	99 (40,2%)
Rasa biała, n (%)	218 (88,3%)	436 (89,5%)	108 (85,7%)	219 (89,0%)
Pacjentki z Europy Wschodniej, n (%)	bd.	61 (12,5%)	bd.	27 (11,0%)
Mediana czasu do pierwszej dawki leku od diagnozy choroby [miesiące]	7,680	7,680	7,440	7,740

[^] w przypadku niektórych charakterystyk odsetki pacjentek w podgrupach nie sumują się przez zastosowane przez autorów zaokrąglenia wyników;

^{^^} nie otrzymano wyniku badań histologicznych od jednej z pacjentek w ramieniu placebo, jednak w analizie cytologicznej zidentyfikowano u tej pacjentki typ surowiczy;

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskorzóżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Ogółem, charakterystyki wyjściowe pacjentek uwzględnionych w badaniu *PRIMA* były zbliżone w grupie otrzymującej niraparyb oraz placebo; podobnie, zbliżone charakterystyki pomiędzy analizowanymi grupami obserwowano również w podgrupie chorych z HRD. Pacjentki uwzględnione w badaniu *PRIMA* ogółem były w średnim wieku (mediana 62 lata, zakres od 32 do 88 lat) i charakteryzowały się dobrą sprawnością – większość (około 70%) uzyskiwała ocenę 0 według skali ECOG, oznaczającą brak upośledzenia sprawności. Około 65% pacjentek w całej populacji badania miało nowotwór w III stopniu zaawansowania (w większości podtyp C), natomiast pozostałe pacjentki miały nowotwór w IV stopniu zaawansowania. W znacznej większości przypadków rak dotyczył jajnika (około 80% pacjentek) i u znacznej większości chorych (około 95%) charakteryzował się histologią raka surowiczego. W badaniu dopuszczono udział pacjentek w wcześniejszą terapią neoadjuwantową i większość uwzględnianych kobiet otrzymała wcześniej takie leczenie (około 66-68%). Chore musiały charakteryzować się całkowitą lub częściową odpowiedzią na wcześniejszą chemioterapię i około 70% badanych pacjentek uzyskało odpowiedź całkowitą – przy czym zaznaczyć należy, że około 68% pacjentek uzyskiwało wymaganą odpowiedź po 6 cyklach chemioterapii, natomiast kolejne cykle musiały otrzymać około 25% pacjentek.

W podgrupie chorych HRD charakterystyki pacjentek były ogółem zbliżone do populacji ogólnej (jak już zaznaczono, były dobrze zbalansowane między analizowanymi grupami). Wiek kobiet w tej podgrupie był nieco niższy niż w całej populacji badania – mediana wyniosła około 58 lat (w porównaniu do 62 w całej populacji). Kobiety z tej podgrupy charakteryzowały się nieco lepszym stopniem sprawności, gdyż odsetek pacjentek ze stopniem sprawności ECOG wynoszącym 0 wynosił około 75% (70% w całej populacji). Nie stwierdzono różnic w stadium zaawansowania nowotworu, jego lokalizacji pierwotnej oraz typu histologicznego guza, natomiast zaobserwowano, że kobiety z podgrupy HRD częściej uzyskiwały całkowitą odpowiedź na chemioterapię (74% vs około 70% w całej populacji).

Dodatkowo wyróżniono charakterystyki w podgrupach ze stałą dawką początkową (FSD) oraz zindywidualizowaną dawką początkową (ISD), zarówno w populacji ogółem, jak i w podgrupie chorych HRD (dane te pochodzą z dokumentu *EPAR 2020*). Dane te podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 15).

Tabela 15. Charakterystyki wyjściowe pacjentek wyróżnione ze względu na schemat dawki początkowej, NIR vs PBO, badanie *PRIMA*.

Charakterystyka wyjściowa	NIR				PBO			
	HRD FSD, N = 160	HRD ISD, N = 87	FSD, N = 317	ISD, N = 170	HRD FSD, N = 83	HRD ISD, N = 43	FSD, N = 158	ISD, N = 88
Wiek [lata]								
Mediana (zakres)	57,0 (32-83)	60,0 (39-83)	61,0 (32-83)	63,0 (39-85)	59,0 (34-81)	56,0 (33-82)	62,0 (34-88)	60,5 (33-82)

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Charakterystyka wyjściowa	NIR				PBO				
	HRD FSD, N = 160	HRD ISD, N = 87	FSD, N = 317	ISD, N = 170	HRD FSD, N = 83	HRD ISD, N = 43	FSD, N = 158	ISD, N = 88	
Ocena sprawności w skali ECOG, n (%)									
0	118 (73,8%)	64 (73,6%)	223 (70,3%)	114 (67,1%)	62 (74,7%)	35 (81,4%)	114 (72,2%)	60 (68,2%)	
1	42 (26,3%)	23 (26,4%)	94 (29,7%)	56 (32,9%)	21 (25,3%)	8 (18,6%)	44 (27,8%)	28 (31,8%)	
Stadium zaawansowania raka według klasyfikacji FIGO, n (%)									
ogółem	102 (63,7%)	59 (67,8%)	204 (64,3%)	114 (67,1%)	54 (65,1%)	24 (55,8%)	103 (65,2%)	55 (62,5%)	
III	A	2 (1,3%)	2 (2,3%)	3 (0,9%)	4 (2,4%)	1 (1,2%)	0	4 (2,5%)	0
	B	7 (4,4%)	3 (3,4%)	10 (3,2%)	6 (3,5%)	5 (6,0%)	4 (9,3%)	7 (4,4%)	5 (5,7%)
	C	90 (56,3%)	50 (57,5%)	186 (58,7%)	99 (58,2%)	47 (56,6%)	20 (46,5%)	88 (55,7%)	50 (56,8%)
	nie określono	3 (1,9%)	4 (4,6%)	5 (1,6%)	5 (2,9%)	1 (1,2%)	0	4 (2,5%)	0
IV	58 (36,3%)	28 (32,2%)	113 (35,6%)	56 (32,9%)	29 (34,9%)	19 (44,2%)	55 (34,8%)	33 (37,5%)	
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)									
Jajnik	132 (82,5%)	69 (79,3%)	249 (78,5%)	139 (81,8%)	71 (85,5%)	34 (79,1%)	130 (82,3%)	71 (80,7%)	
Jajowód	6 (3,8%)	8 (9,2%)	20 (6,3%)	14 (8,2%)	5 (6,0%)	3 (7,0%)	7 (4,4%)	6 (6,8%)	
Otrzewna	22 (13,8%)	10 (11,5%)	48 (15,1%)	17 (10,0%)	7 (8,4%)	6 (14,0%)	11 (12,5%)	11 (12,5%)	
Wcześniejsza chemioterapia neoadjuwantowa, n (%)									
Tak	98 (61,3%)	58 (66,7%)	208 (65,6%)	114 (67,1%)	55 (66,3%)	25 (58,1%)	114 (72,2%)	53 (60,2%)	
Nie	62 (38,8%)	29 (33,3%)	109 (34,4%)	56 (32,9%)	28 (33,7%)	18 (41,9%)	44 (27,8%)	35 (39,8%)	
Odpowiedź na leczenie chemioterapią opartą na platynie, n (%)									
Całkowita	126 (78,8%)	59 (67,8%)	233 (73,5%)	104 (61,2%)	62 (74,7%)	31 (72,1%)	117 (74,1%)	55 (62,5%)	
Częściowa	34 (21,3%)	28 (22,2%)	84 (26,5%)	66 (38,8%)	21 (25,3%)	12 (27,9%)	41 (25,9%)	33 (37,5%)	

Mediana wieku u pacjentek z FSD wyniosła 57 do 62 lat, a u pacjentek z ISD 56 do 63 lat. Odsetek pacjentek ze stopniem sprawności ECOG wynoszącym 0 w podgrupie pacjentek z FSD wyniósł 70,3% do 74,7%, a u pacjentek z ISD 67,1% do 81,4%. Stadium III zaawansowania raka według klasyfikacji FIGO stwierdzono u podobnego odsetka pacjentek z dawką FSD (ok 64-65%), natomiast u chorych z dawką ISD odsetki miały większy zakres (55,8% do 67,8%). Lokalizacja guza pierwotnego w jajniku występowała w podobnej częstotliwości u pacjentek z dawką FSD (78,5% do 85,5%) i ISD (79% do prawie 82%). Odsetek pacjentek z wcześniejszą chemioterapią neoadjuwantową wyniósł 61% do 72% wśród chorych z dawką FSD i 58% do prawie 67% u chorych z dawką ISD. Pacjentki z dawką FSD, zarówno w populacji ogólnej

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

jak i podgrupie z HRD, częściej uzyskiwały całkowitą odpowiedź na chemioterapię (72% do prawie 80%) niż pacjentki z dawką ISD (61% do 72%).

Dodatkowo, w dokumencie *EPAR 2020* przedstawiono również szczegółowe informacje o wcześniejszych terapiach, jakie pacjentki otrzymywały przed włączeniem do badania *PRIMA* – dane te podsumowano poniżej w tabeli (Tabela 16)

Tabela 16. Wcześniejsze leczenia raka jajnika (populacja ITT)^, NIR vs PBO, badanie *PRIMA*.

Parametr	HRD		Populacja ogólna	
	NIR, N = 247 n (%)	PBO, N = 126 n (%)	NIR, N = 487 n (%)	PBO, N = 246 n (%)
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii opartej na platynie				
1	247 (100%)	126 (100%)	487 (100%)	246 (100%)
Operacje/procedury związane ze wskazaniem w badaniu				
Tak	247 (100%)	126 (100%)	481 (98,8%)	245 (99,6%)
Nie	0	0	6 (1,2%)	1 (0,4%)
Liczba operacji				
1	179 (72,5%)	86 (68,3%)	339 (69,6%)	167 (67,9%)
2	62 (25,1%)	33 (26,2%)	129 (26,5%)	68 (27,6%)
≥3*	6 (2,4%)	7 (5,6%)	13 (2,7%)	10 (4,1%)
Radioterapia przed włączeniem**				
Tak	8 (3,2%)	3 (2,4%)	12 (2,5%)	7 (2,8%)
Nie	239 (96,8%)	123 (97,6%)	475 (97,5%)	239 (97,2%)
Czas trwania pierwszej linii chemioterapii opartej na platynie [miesiące]				
Średnia (SD)	5,22 (1,461)	5,11 (1,365)	5,25 (1,400)	5,32 (1,475)
Mediana (zakres) [Q1; Q3]	5,09 (1,2-10,7) [4,14; 6,01]	5,04 (3,1-10,8) [3,94; 5,78]	5,09 (1,2-10,7) [4,17; 6,01]	5,22 (3,1-10,8) [4,17; 5,98]
Całkowita liczba cykli pierwszej linii chemioterapii opartej na platynie				
6	165 (66,8%)	84 (66,7%)	333 (68,4%)	170 (69,1%)
7	24 (9,7%)	15 (11,9%)	57 (11,7%)	31 (12,6%)
8	17 (6,9%)	8 (6,3%)	46 (9,4%)	24 (9,8%)
9	11 (4,5%)	5 (4,0%)	21 (4,3%)	7 (2,8%)
Brakujące***	30 (12,1%)	14 (11,1%)	30 (6,2%)	14 (5,7%)
Czas od daty zakończenia pierwszej linii chemioterapii opartej na platynie do daty randomizacji [tygodnie]				
Średnia (SD)	8,70 (3,648)	8,29 (3,763)	8,41 (3,209)	8,22 (3,340)
Mediana (zakres) [Q1; Q3]	8,43 (0,3-28,0) [6,14; 11,00]	7,93 (1,1-26,1) [5,57; 10,86]	8,0 (0,3-28,0) [6,14; 10,57]	8,14 (1,1-26,1) [5,86; 10,86]
Wcześniejsze stosowanie				

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Parametr	HRD		Populacja ogólna	
	NIR, N = 247 n (%)	PBO, N = 126 n (%)	NIR, N = 487 n (%)	PBO, N = 246 n (%)
Taksany	240 (97,2%)	122 (96,8%)	476 (97,7%)	237 (96,3%)
Karboplatyna	234 (94,7%)	119 (94,4%)	469 (96,3%)	235 (95,5%)
Cisplatyna	23 (9,3%)	16 (12,7%)	34 (7,0%)	22 (8,9%)
Doksorubicyna	5 (2,0%)	1 (0,8%)	7 (1,4%)	2 (0,8%)
Gemcytabina	2 (0,8%)	2 (1,6%)	6 (1,2%)	3 (1,2%)
Bewacyzumab	5 (2,0%)	0	6 (1,2%)	1 (0,4%)
Cyklofosfamid	4 (1,6%)	1 (0,8%)	5 (1,0%)	3 (1,2%)
Inne	6 (2,4%)	1 (0,8%)	11 (2,3%)	3 (1,2%)

[^] dane z dokumentu *EPAR 2020*;

^{*} zgodnie z protokołem, ≥ 3 operacje odciążające (*debulking surgeries*) były zabronione; niespójność wyniku z rekordowania/liczenia wszystkich rodzajów operacji zamiast tylko operacji odciążających;

^{**} wcześniejsza radioterapia uwzględniła leczenie raka jajnika i/lub inne wskazania w historii medycznej pacjentek;

^{***} zgodnie z oryginalnym protokołem, z włączonymi tylko pacjentek ze statusem niedoboru HR, liczba cykli nie została o, ale została oszacowana od daty rozpoczęcia i zakończenia chemioterapii do oceny kwalifikacji do badania.

5.2.3 Zgodność populacji badania *PRIMA* z populacją wnioskowanego programu lekowego – ocena wiarygodności zewnętrznej

W celu oceny stopnia zgodności populacji badania *PRIMA* z populacją wnioskowanego programu lekowego, zestawiono kryteria włączenia pacjentów do badania z kryteriami włączenia dla programu lekowego – dane te podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 17).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 17. Zgodność populacji badania *PRIMA* z populacją wnioskowanego programu lekowego.

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia w proponowanym programie lekowym	Kryteria włączenia w badaniu <i>PRIMA</i>	Kryteria wykluczenia w badaniu <i>PRIMA</i>	Zgodność kryteriów
■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■
■	■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia w proponowanym programie lekowym	Kryteria włączenia w badaniu <i>PRIMA</i>	Kryteria wykluczenia w badaniu <i>PRIMA</i>	Zgodność kryteriów
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

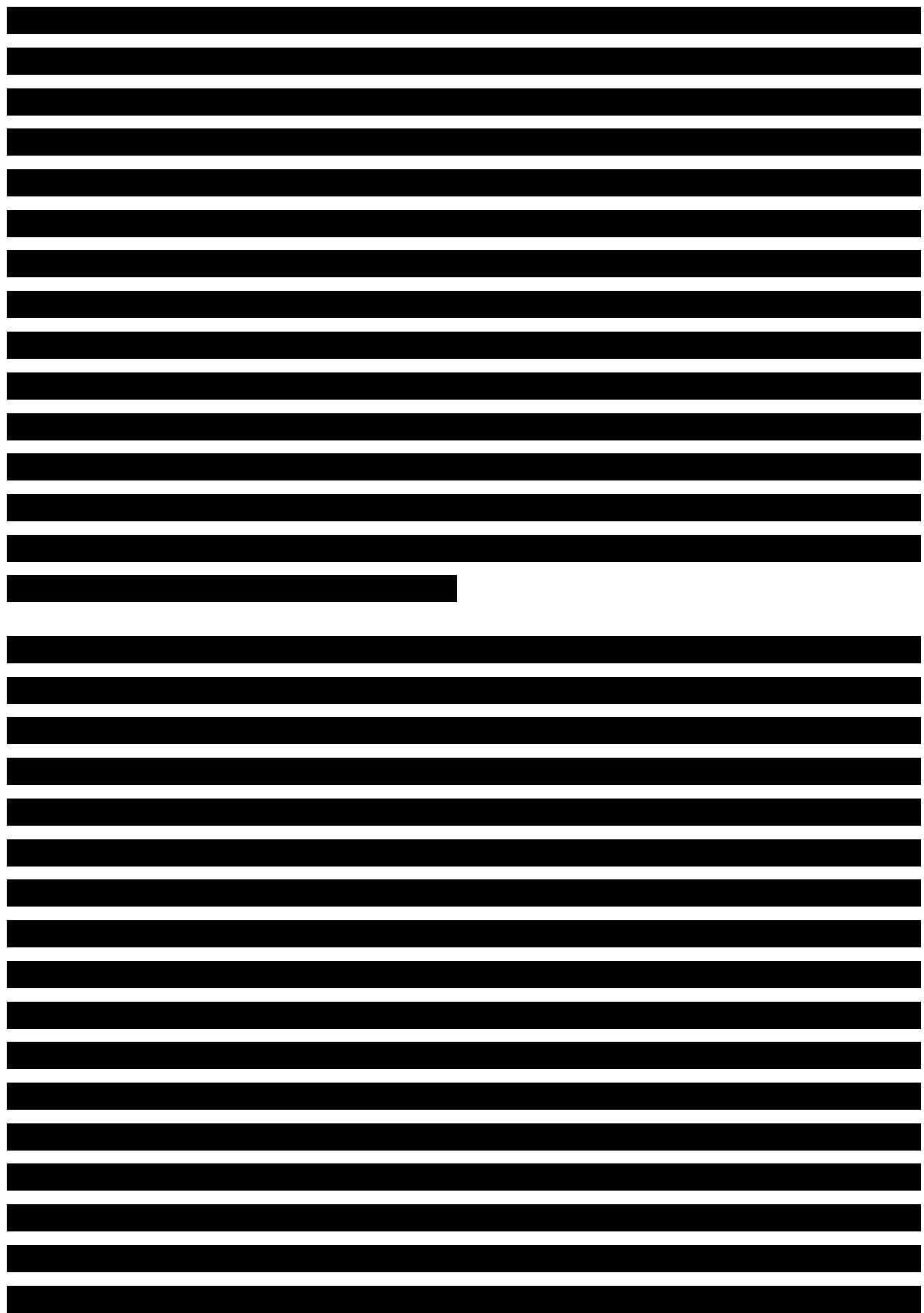
Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Oceniana kategoria	Kryteria włączenia w proponowanym programie lekowym	Kryteria włączenia w badaniu <i>PRIMA</i>	Kryteria wykluczenia w badaniu <i>PRIMA</i>	Zgodność kryteriów

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny



Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

[Redacted text block]

Zejula (niraparib)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

**Zejula (niraparyb)**

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Informacje odnośnie schematów leczenia zastosowanych w badaniu *PRIMA* podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 18). Ogółem, w badaniu pacjentki zostały poddane randomizacji do dwóch grup (randomizacja w stosunku 2:1), otrzymujących odpowiednio niraparyb oraz placebo. Niraparyb stosowano w dawce początkowej 300 mg (podawane w postaci 3 kapsułek) raz dziennie, w 28 dniowych cyklach, planowo przez 36 miesięcy lub do wystąpienia progresji choroby (lub wystąpienia zdarzeń określonych protokołem, które warunkowały przerwanie leczenia), choć zaznaczono, że pacjentka mogła otrzymać leczenie przez dłużej niż 3 lata, jeśli, w ocenie badacza, uzyskiwała korzyść kliniczną z dalszej terapii. Poprawką protokołu z dnia 27 listopada 2017 roku wprowadzono mniejszą dawkę początkową dla pacjentek z masą ciała < 77 kg i/lub z liczbą płytek krwi < 150 000/mm³ – wynosiła ona 200 mg/dzień (2 kapsułki) – decyzja ta była podyktowana faktem, że pacjentki z taką masą ciała lub liczbą płytek krwi miały zwiększoną częstość występowania AEs (obserwacja z badania *NOVA* – wcześniejszej próby prowadzonej w populacji z nawrotowym rakiem jajnika), którą zmniejszała redukcja dawkowania. W związku z tą poprawką, w badaniu obecne były dwie grupy chorych – pacjentki otrzymujące jedynie ustaloną dawkę 300 mg niezależnie od masy ciała i liczby płytek krwi (grupa oznaczana jako FSD, ang. *fixed starting dose*), oraz grupa obejmująca pacjentki, które otrzymywały dawkę startową 300 mg w przypadku odpowiedniej masy ciała i liczby płytek, oraz pacjentki otrzymujące 200 mg w przypadku spełnienia kryteriów niższej dawki (grupa oznaczana jako ISD, *individualised starting dose*).

W grupie placebo podawano kapsułki o takim samym wyglądzie jak niraparyb, w analogicznych schematach dawkowania.

Tabela 18. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu *PRIMA*.

	NIR	PBO
Schemat leczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niraparyb podawany doustnie w dawce początkowej 300 mg (trzy kapsułki) raz dziennie, w 28-dniowych cyklach przez 36 miesięcy, lub do wystąpienia progresji choroby ▪ Zgodnie z poprawką protokołu z dnia 27 listopada 2017, dawkę początkową niraparybu dla pacjentek z masą ciała < 77 kg lub z liczbą płytek krwi < 150 000/mm³ ustalono na 200 mg (dwie kapsułki) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo dopasowane wyglądem do niraparybu, podawane w analogicznym schemacie
Dodatkowe leczenie dozwolone w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dopuszczono stosowanie dodatkowego leczenia przez pacjentów, pod warunkiem prowadzenia dziennika dawkowania takiego leczenia oraz monitorowania wszystkich zmian w dodatkowym leczeniu 	

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

	NIR	PBO
Leczenie zabronione w badaniu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakiegokolwiek inne leczenie przeciwnowotworowe (w przypadku rozwoju innego nowotworu i konieczności zastosowania dodatkowego leczenia przeciwnowotworowego, pacjentka musiała zakończyć ocenianą terapię) ▪ Cytokiny podawane profilaktycznie (np. G-CSF) w pierwszym cyklu leczenia nie powinny być stosowane, ale dopuszczono ich stosowanie w dalszych cyklach, według lokalnych wytycznych ▪ Z uwagi na zmniejszenie aktywności cytochromu P450 (CYP1A2) podczas terapii niraparybem, pacjentki były instruowane by zwrócić szczególną uwagę na leczenie substancjami będącymi przetwarzanymi z udziałem tego enzymu ▪ Z uwagi na profil bezpieczeństwa niraparybu – zwiększenie ryzyka trombocytopenii, a w konsekwencji zwiększenie ryzyka krwawień, zalecano szczególną uwagę przy stosowaniu leków zmniejszających krzepliwość krwi, takich jak warfaryna lub aspiryna 	
Możliwość redukcji dawki leku		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjentki otrzymujące lek w dawce 300 mg: pierwsza redukcja do 200 mg/dzień, druga redukcja do 100 mg/dzień (odpowiednio zmniejszenie dawki do 2 i 1 tabletki dziennie) ▪ Pacjentki otrzymujące lek w dawce 200 mg: pierwsza redukcja do 100 mg/dzień (jedna kapsułka)

W przypadku pojawienia się toksyczności hematologicznych, wprowadzono możliwość czasowego wstrzymania leczenia oraz redukcji dawki. Leczenie musiało zostać wstrzymane po odnotowaniu zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia nasilenia (według klasyfikacji NCI CTCAE wersja 4.03), które w ocenie badacza mogły być związane z leczeniem. Jeśli nasilenie zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych uległo poprawie (do stopnia 1 lub niżej, lub do wartości wyjściowej) w ciągu 28 dni od przerywania leczenia, pacjentka mogła wznowić leczenie, stosując pierwotną lub zredukowaną dawkę leku (w zależności od rodzaju zdarzenia i jego nasilenia). Jeśli stopień nasilenia danych zdarzeń znowu uległ pogorszeniu, procedurę powtarzano. Ogółem, dozwolono 2 redukcje dawki wśród pacjentek otrzymujących początkowo dawkę 300 mg (odpowiednio zmniejszenie do 200 oraz 100 mg/dzień), oraz 1 zmniejszenie u pacjentek otrzymujących lek w początkowej dawce 200 mg/dzień (do 100 mg/dzień). W przypadku wyczerpania limitu możliwości redukcji dawki lub gdy zaobserwowane zdarzenia niepożądane nie uległy poprawie w ciągu 28 dni od wstrzymania leczenia, pacjentka musiała zakończyć udział w badaniu.

W ramach badania *PRIMA* nie dozwolono przechodzenia pacjentek (ang. *cross-over*) z grupy placebo do grupy niraparybu.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące ekspozycji na leczenie (dane zaczerpnięto z dokumentu *EPAR 2020*).

Tabela 19. Ekspozycja na leczenie[^], NIR vs PBO, badanie *PRIMA*.

Parametr	PBO		NIR	
	Populacja ogółem	Populacja ogółem	FSD	ISD
Liczba rozpoczętych cykli, n	244	484	169	315

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Parametr	PBO		NIR	
	Populacja ogółem	Populacja ogółem	FSD	ISD
Średnia (SD)	10,8 (6,66)	11,7 (7,38)	9,8 (5,41)	12,7 (8,09)
Mediana (zakres)	9,0 (1-31)	12,5 (1-32)	12,0 (1-18)	13,0 (1-32)
Całkowity czas trwania leczenia [miesiące]*, n	244	484	169	315
Średnia (SD)	9,5 (5,93)	10,3 (6,63)	8,6 (4,81)	11,3 (7,26)
Mediana (zakres)	8,3 (0-28)	11,1 (0-29)	11,0 (0-16)	11,5 (0-29)
Rzeczywisty czas trwania leczenia [miesiące]**, n	244	484	169	315
Średnia (SD)	9,4 (5,88)	9,7 (6,50)	8,2 (4,75)	10,6 (7,14)
Mediana (zakres)	8,3 (0-28)	10,4 (0-29)	10,0 (0-16)	10,7 (0-29)
Intensywność dawki [mg/dzień]†, n	244	481	168	313
Średnia (SD)	259,9 (50,66)	174,7 (67,31)	162,1 (57,98)	181,4 (70,99)
Mediana (zakres)	290,6 (58-327)	181,3 (31-350)	178,6 (31-350)	181,8 (73-307)
Względna intensywność dawki [%]‡, n	244	481	168	313
Średnia (SD)	94,9 (13,74)	64,8 (24,81)	72,7 (24,99)	60,5 (23,66)
Mediana (zakres)	98,9 (19-144)	62,6 (16-175)	66,4 (16-175)	60,6 (24-102)
Redukcja dawki z jakiegokolwiek powodu (%)	30/244 (12,3%)	362/484 (74,8%)	111/169 (65,7%)	251/315 (79,7%)
Czasowe wstrzymanie dawki z jakiegokolwiek powodu (%)	58/244 (23,8%)	385/484 (79,5%)	120/169 (71,0%)	265/315 (84,1%)

[^] dane z dokumentu EPAR 2020;

* całkowity czas trwania leczenia (*overall treatment duration*) = data ostatniej dawki - data pierwszej dawki + 1;

** rzeczywisty czas trwania leczenia (*actual treatment duration*) = data ostatniej dawki - data pierwszej dawki - czas wstrzymania dawki + 1;

† intensywność dawki (*dose intensity*) [mg/dzień] = całkowita suma zużytej dziennej dawki / całkowity czas trwania leczenia;

‡ relatywna intensywność dawki (*relative dose intensity*) [%] = intensywność dawki / (przypisana dawka początkowa w mg) * 100.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *PRIMA* głównym ocenianym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Kluczowym dodatkowym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie całkowite (OS), natomiast pozostałymi ocenianymi punktami końcowymi były: czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej, przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2), ocena farmakokinetyki oraz punkty końcowe zgłaszane przez pacjentów (PRO, ang. *patient-reported outcomes*), takie jak zmiany wyniku skal FOSI, EQ-5D-5L oraz QLQ-C30/OV28, a także ocena bezpieczeństwa. Podsumowanie ocenianych punktów końcowych, wraz z ich definicją przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w ramach badania *PRIMA*.

Punkt końcowy	Definicja
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>)	czas od randomizacji do pierwszego stwierdzenia progresji choroby w badaniach obrazowych (według kryteriów RECIST 1.1), lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>)	czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
Czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST, ang. <i>time to first subsequent therapy</i>)	czas od randomizacji do rozpoczęcia kolejnej (po ocenianej w badaniu) terapii przeciwnowotworowej, lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny
Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2, ang. <i>progression-free survival 2</i>)	czas od randomizacji do stwierdzenia progresji choroby w trakcie kolejnej (po stosowanej w badaniu) terapii przeciwnowotworowej, lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny
punkty końcowe zgłaszane przez pacjentów (PRO, ang. <i>patient-reported outcomes</i>)	zmiany wyniku skal FOSI, EQ-5D-5L oraz QLQ-C30/OV28

Progresję choroby oceniano na podstawie wyników badań tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego, co 12 tygodni do momentu zakończenia leczenia. Ocenę progresji wykonywano centralnie, przez niezależną komisję podlegającą zaślepieniu, według kryteriów RECIST (wersja 1.1). Progresja kliniczna była oceniana, gdy stwierdzano histologiczne dowody progresji oraz objawy kliniczne progresji, którym towarzyszył wzrost stężenia CA125. Narzędzia wykorzystane w ocenie PRO (skale FOSI, EQ-5D-5L, QLQ-C30, QLQ-OV28) stosowano w trakcie wizyty wyjściowej, w trakcie leczenia (co 8 tygodni przez pierwsze 56 tygodni, następnie co 12 tygodni) oraz po 4, 8, 12 i 24 tygodniach po ostatniej dawce niraparybu lub placebo.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

5.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

5.4.1.1 Analiza końcowa w ocenie niezależnej komisji

Analizę końcową przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu *PRIMA* wykonano po uzyskaniu 154 zdarzeń progresji lub zgonu w populacji HRD, oraz 386 w całej badanej populacji (niezależnie od stosowanego schematu początkowego dawkowania). W momencie odcięcia danych dla głównej analizy (17 maja 2019 roku), mediana okresu obserwacji wyniosła 13,8 miesiący (zakres: <1,0 do 28), natomiast mediana względnej intensywności dawkowania (stosunek liczby podanych dawek do planowanych) wyniosła 63% w grupie niraparybu oraz 99% w grupie placebo. Wyniki oceny PFS (według niezależnej komisji poddanej zaślepieniu), dla całej populacji oraz chorych z podgrupy HRD (niezależnie od wysokości dawki początkowej) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 21. Przeżycie wolne od progresji choroby, NIR vs PBO, badanie *PRIMA*.

Oceniana grupa	NIR		PBO		HR (95% CI) ^{^^} , p
	N	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	N	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	
Cała populacja	487	13,8 (11,5; 14,9) [^] Liczba zdarzeń: 232 (47,6%) ^{**}	246	8,2 (7,3; 8,5) [^] Liczba zdarzeń: 155 (63,0%) ^{**}	0,62 (0,502; 0,755), p < 0,001
Populacja HRD	247	21,9 (19,3; NO) [^] Liczba zdarzeń: 81 (32,8%) ^{**}	126	10,4 (8,1; 12,1) [^] Liczba zdarzeń: 73 (57,9%) ^{**}	0,43 (0,310; 0,588), p < 0,001
Populacja HRD z mutacją w genach <i>BRCA</i>	152	22,1 (19,3; NO)	71	10,9 (8,0; 19,4)	0,40 (0,265; 0,618), p < 0,0001
Populacja HRD bez mutacji w genach <i>BRCA</i>	95	19,6 (13,6; NO)	55	8,2 (6,7; 16,8)	0,50 (0,305; 0,831), p = 0,0064
Populacja HRP	169	8,1 (5,7; 9,4)	80	5,4 (4,0; 7,3)	0,68 (0,492; 0,944), p = 0,0203

[^] przedziały ufności dla median zaczerpnięto z doniesienia konferencyjnego *González-Martín 2019a* oraz dokumentu *EPAR 2020*;

^{^^} dokładniejszy wynik dla przedziału ufności zaczerpnięto z dokumentu *EPAR 2020*;

^{**} dane z dokumentu *EPAR 2020*;

NO nie osiągnięto.

Mediana PFS była wyraźnie i statystycznie istotnie dłuższa wśród pacjentek otrzymujących niraparyb w porównaniu do grupy otrzymującej placebo: 13,8 (95% CI: 11,5; 14,9) vs 8,2 (95% CI: 7,3; 8,5) miesiąca w całej badanej populacji: HR = 0,62 (95% CI: 0,502; 0,755), p < 0,001 oraz 21,9 (95% CI: 19,3; NO) vs 10,4 (95% CI: 8,1; 12,1) miesiąca wśród pacjentek z HRD: HR = 0,43 (95% CI: 0,310; 0,588), p < 0,001.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Niraparyb skutecznie wydłużał czas do progresji choroby niezależnie od obecności mutacji w genach *BRCA* – wśród pacjentek ze statusem HRD, które miały mutacje w genach *BRCA*, mediana PFS wyniosła 22,1 (95% CI: 19,3; nie osiągnięto) miesiąca w grupie niraparybu oraz 10,9 (95% CI: 8,0; 19,4) miesięcy w grupie PBO: HR = 0,40 (95% CI: 0,27; 0,62), $p < 0,001$. Natomiast wśród pacjentek ze statusem HRD, ale bez mutacji w genach *BRCA* mediany PFS wyniosły 19,6 (95% CI: 13,6; nie osiągnięto) miesięcy w grupie NIR oraz 8,2 (95% CI: 6,7; 16,8) miesięcy w grupie placebo, HR = 0,50 (95% CI: 0,31; 0,83), $p = 0,006$. Również w podgrupie pacjentek, które nie miały upośledzonego mechanizmu rekombinacji homologicznej DNA (podgrupa HRP) niraparyb skutecznie zmniejszał prawdopodobieństwo progresji lub zgonu w porównaniu z placebo: HR = 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94), $p = 0,020$. Mediany PFS w tym przypadku wyniosły 8,1 (95% CI: 5,7; 9,4) miesiąca w grupie interwencji oraz 5,4 (95% CI: 4,0; 7,3) w grupie kontrolnej.

W dokumencie EPAR (*EPAR 2020*) odnaleziono dodatkowe informacje do badania *PRIMA* – dane odnośnie prawdopodobieństwa przeżycia określonego czasu bez progresji choroby. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Prawdopodobieństwo przeżycia określonego czasu bez progresji choroby, NIR vs PBO, badanie *PRIMA*.

Punkt czasowy	Prawdopodobieństwo przeżycia określonego czasu bez progresji choroby (95% CI)	
	NIR	PBO
Populacja ogólna		
6 miesięcy	0,73 (0,69; 0,77)	0,60 (0,53; 0,66)
12 miesięcy	0,53 (0,48; 0,58)	0,35 (0,29; 0,42)
18 miesięcy	0,42 (0,36; 0,47)	0,28 (0,21; 0,35)
24 miesiące	0,32 (0,25; 0,39)	0,23 (0,14; 0,32)
30 miesięcy	0,32 (0,25; 0,39)	0,23 (0,14; 0,32)
Populacja HRD		
6 miesięcy	0,86 (0,81; 0,90)	0,68 (0,59; 0,76)
12 miesięcy	0,72 (0,65; 0,77)	0,42 (0,33; 0,51)
18 miesięcy	0,59 (0,50; 0,66)	0,35 (0,25; 0,45)
24 miesiące	0,47 (0,36; 0,58)	0,26 (0,14; 0,39)
30 miesięcy	0,47 (0,36; 0,58)	0,26 (0,14; 0,39)

Ogółem, w każdym z rozpatrywanych punktów czasowych konsekwentnie obserwowano wyższe prawdopodobieństwa przeżycia określonego czasu bez progresji choroby. W szczególności, roczne przeżycie bez progresji choroby w analizowanej populacji ogółem wynosiło 53% w grupie niraparybu, w porównaniu do 35% w grupie placebo, natomiast wartości te w populacji HRD były wyższe i wyniosły 72% w

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

grupie niraparybu oraz 42% w grupie placebo. Dwuletnie przeżycia (niraparyb vs placebo) wyniosły 32% vs 23% w całej analizowanej populacji, oraz 47% vs 26% w populacji HRD.

5.4.1.2 Analiza w podgrupach wyróżnionych względem schematu początkowego dawkowania

W doniesieniu konferencyjnym *Mirza 2020* autorzy przedstawili dodatkowo szczegółową analizę przeżycia wolnego od progresji choroby według podgrup wyróżnionych względem otrzymywanej dawki początkowej leku – pacjentek otrzymujących ustaloną (FSD) dawkę 300 mg na dzień oraz grupy otrzymującej zindywidualizowaną dawkę początkową (ISD) – 200 mg lub 300 mg dziennie, w zależności od masy ciała lub liczby płytek krwi. Autorzy doniesienia podali, że intensywność dawkowania niraparybu w tych podgrupach (dla chorych otrzymujących niraparyb, 315 vs 169 odpowiednio dla tych podgrup) wyniosła odpowiednio (mediany) 181,8 mg/dzień (względnie 60,6%) oraz 178,6 mg/dzień (względnie 66,4%). Dodatkowe informacje odnośnie analizy w tych podgrupach (mediany PFS, liczbę zdarzeń) odnaleziono w dokumencie *EPAR 2020*.

W tabeli poniżej przedstawiono mediany okresu obserwacji dla analizy w podgrupach FSD oraz ISD. Mediany te zostały obliczone metodą odwróconej estymacji Kaplan-Meiera, gdzie zdarzeniami ocenianymi były przypadki ukończenia obserwacji, a cenzorowano zdarzenia progresji lub zgonu. Dane te zaczerpnięto z dokumentu *EPAR 2020*.

Tabela 23. Mediany okresu obserwacji w zależności od rodzaju zastosowanego schematu początkowej dawki niraparybu, NIR vs PBO, badanie *PRIMA*.

Oceniana grupa	NIR		PBO	
	N	Mediana okresu obserwacji (95% CI) [miesiące]	N	Mediana okresu obserwacji (95% CI) [miesiące]
Ustalona dawka początkowa (FSD, 300 mg/dzień)				
Cała populacja	317	16,6 (16,4; 16,8)	158	16,7 (13,8; 19,2)
Populacja HRD	160	16,6 (16,4; 19,2)	83	17,1 (13,8; 19,3)
Zindywidualizowana dawka początkowa (ISD, 200 mg lub 300 mg/ dzień)				
Cała populacja	170	11,1 (11,1; 11,2)	88	11,1 (11,0; 12,7)
Populacja HRD	87	11,1 (11,1; 11,2)	43	11,1 (11,0; 11,6)

W grupie pacjentek otrzymujących ustaloną dawkę początkową (FSD) mediany okresu obserwacji były dłuższe niż w grupie otrzymującej zindywidualizowaną dawkę (ISD), co wynikało z faktu, że możliwość podania takiej dawki początkowej wprowadzono w późniejszym terminie, w ramach jednej z poprawki

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

protokołu badania. Ogółem, mediana okresu obserwacji wśród pacjentek z grupy FSD wynosiła około 17 miesięcy, natomiast w grupie ze zindywidualizowanym dawkowaniem – około 11 miesięcy.

Wyniki oceny PFS w podgrupach FSD oraz ISD, w obrębie całej populacji oraz podgrupy HRD podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 24).

Tabela 24. Analiza PFS w zależności od rodzaju zastosowanego schematu początkowej dawki niraparuby, NIR vs PBO, badanie PRIMA.

Oceniana grupa	NIR			PBO			HR (95% CI), p
	N	Liczba zdarzeń (%)	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	N	Liczba zdarzeń (%)	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	
Ustalona dawka początkowa (FSD, 300 mg/dzień)							
Cała populacja	317	150 (47,3%)	14,7 (13,6; 19,4)	158	54 (34,2%)	8,2 (7,0; 9,8)	0,59 (0,457; 0,757), p < 0,0001
Populacja HRD	160	57 (35,6%)	22,1 (19,6; NO)	83	52 (62,7%)	8,4 (7,6; 13,6)	0,44 (0,298; 0,638), p < 0,0001
Zindywidualizowana dawka początkowa (ISD, 200 mg lub 300 mg/ dzień)							
Cała populacja	170	82 (48,2%)	11,4 (9,7; 13,9)	88	51 (58,0%)	8,2 (5,6; 10,9)	0,69 (0,481; 0,982), p = 0,0389
Populacja HRD	87	24 (27,6%)	14,0 (12,5; NO)	43	21 (48,8%)	10,9 (6,1; NO)	0,39 (0,215; 0,723), p = 0,0019

W ramach oceny całej populacji, w obu analizowanych podgrupach (niezależnie od schematu dawki początkowej), obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu po zastosowaniu niraparuby, w porównaniu do grupy kontrolnej: HR = 0,59 (95% CI: 0,457; 0,757) w podgrupie FSD oraz HR = 0,69 (95% CI: 0,481; 0,982), p = 0,0389 wśród pacjentek otrzymujących zindywidualizowaną dawkę początkową (ISD). Autorzy doniesienia konferencyjnego podali, że test interakcji nie wskazywał na istotny wpływ grupy początkowego dawkowania na wynik oceny PFS: p = 0,3 (przy progu istotności 0,1).

Wyniki dla chorych z podgrupy HRD świadczyły o ogólnie silniejszym efekcie niż w całej populacji badania (niższe wartości HR), przy czym efekt zmniejszenia ryzyka progresji lub zgonu, obliczony względem grupy placebo był lepszy w grupie chorych otrzymujących zindywidualizowaną dawkę początkową, w porównaniu do chorych ze stałą dawką początkową, odpowiednio HR = 0,39 (95% CI: 0,215; 0,723), p = 0,0019 oraz 0,44 (95% CI: 0,298; 0,638), p < 0,0001.

5.4.1.3 Analiza eksploracyjna w ramach wybranych podgrup chorych

Autorzy badania PRIMA przedstawili również dodatkową, eksploracyjną analizę PFS w wyróżnionych podgrupach względem charakterystyk wyjściowych pacjentów, przy czym w dokumencie EPAR 2020

Zejula (niraparuby)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

odnaleziono dodatkowe informacje odnośnie analiz w podgrupach. Wyniki analizy dla całej populacji badania podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 25).

Tabela 25. Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach w całej ocenianej populacji, NIR vs PBO, badanie PRIMA.

Podgrupa		NIR, n/N (%)	PBO, n/N (%)	HR (95% CI)
Cała oceniana populacja		232/487 (47,6%)	155/246 (63,0%)	0,62 (0,502; 0,755)
Wiek [lata]	< 65	136/297 (45,8%)	86/147 (58,5%)	0,61 (0,467; 0,808)
	≥ 65	96/190 (50,5%)	69/99 (69,7%)	0,53 (0,385; 0,735)
Rasa	Biała	210/436 (48,2%)	136/219 (62,1%)	0,65 (0,521; 0,805)
	Inna	22/51 (43,1%)	19/27 (70,4%)	0,41 (0,195; 0,853)
Stopień sprawności w skali ECOG [punkty]	0	146/337 (43,3%)	107/174 (61,5%)	0,60 (0,462; 0,768)
	1	86/150 (57,3%)	48/72 (66,7%)	0,69 (0,483; 0,996)
Stadium zaawansowania raka według klasyfikacji FIGO w ocenie wyjściowej	III	146/337 (43,3%)	107/174 (61,5%)	0,54 (0,419; 0,698)
	IV	86/150 (57,3%)	48/72 (66,7%)	0,79 (0,554; 1,118)
Umiejscowienie nowotworu	Jajnik	184/388 (47,4%)	125/201 (62,2%)	0,61 (0,484; 0,765)
	Otrzewna	20/34 (58,8%)	10/13 (76,9%)	0,99 (0,344; 2,851)
	Jajowody	28/65 (43,1%)	20/32 (62,5%)	0,55 (0,298; 1,006)
Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa (dane z randomizacji)	tak	149/326 (45,7%)	103/165 (62,4%)	0,61 (0,471; 0,780)
	nie	83/161 (51,6%)	52/81 (64,2%)	0,63 (0,447; 0,899)
Odpowiedź na chemioterapię opartą na platynie (dane z randomizacji)	całkowita	145/327 (44,3%)	97/165 (58,8%)	0,58 (0,451; 0,757)
	częściowa	87/160 (54,4%)	58/81 (71,6%)	0,67 (0,480; 0,937)
Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa (dane z elektronicznych rekordów pacjenta)	tak	151/322 (46,9%)	107/167 (64,1%)	0,59 (0,463; 0,762)
	nie	81/165 (49,1%)	48/79 (60,8%)	0,66 (0,458; 0,939)
Odpowiedź na chemioterapię opartą na platynie (dane z elektronicznych rekordów pacjenta)	całkowita	146/337 (43,3%)	100/172 (58,1%)	0,60 (0,461; 0,769)
	częściowa	86/150 (57,3%)	55/74 (74,3%)	0,60 (0,429; 0,849)
Wyjściowe stężenie CA-125	≤ GGN	207/450 (46,0%)	141/226 (62,4%)	0,60 (0,486; 0,749)
	> GGN	25/34 (73,5%)	14/18 (77,8%)	0,58 (0,262; 1,290)
Region geograficzny	Ameryka Północna	104/218 (47,7%)	82/115 (71,3%)	0,50 (0,369; 0,676)
	pozostałe regiony	128/269 (47,6%)	73/131 (55,7%)	0,72 (0,538; 0,964)
Schemat dawkowania początkowego	FSD	150/317 (47,3%)	104/158 (65,8%)	0,59 (0,457; 0,757)
	ISD	82/170 (48,2%)	51/88 (58,0%)	0,69 (0,481; 0,982)
Populacja HRD		81/247 (32,8%)	73/126 (57,9%)	0,43 (0,310; 0,588)

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Podgrupa		NIR, n/N (%)	PBO, n/N (%)	HR (95% CI)
Status mutacji warunkujących HRD	Populacja HRD z mutacją w genach <i>BRCA</i>	49/152 (32,2%)	40/71 (56,3%)	0,40 (0,265; 0,618)
	Populacja HRD bez mutacji w genach <i>BRCA</i>	32/95 (33,7%)	33/55 (60,0%)	0,50 (0,305; 0,831)
	Populacja HRP	111/169 (65,7%)	56/80 (70,0%)	0,68 (0,492; 0,944)
	Nie określono	40/71 (56,3%)	26/40 (65,0%)	0,85 (0,509; 1,432)

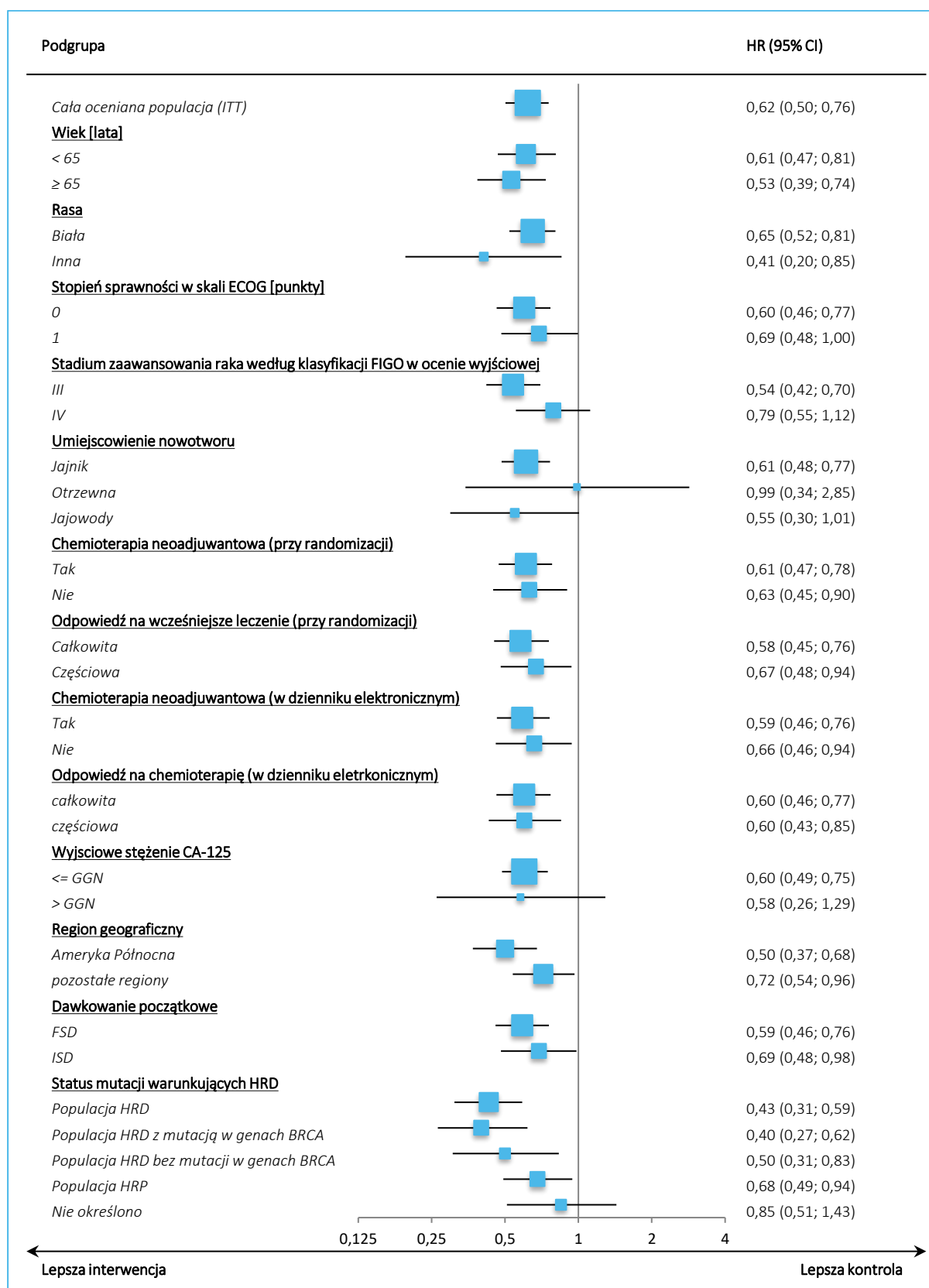
W każdej z przeprowadzonych analiz w podgrupach zaobserwowano, spójnie z główną analizą, zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu i w większości przypadków wyniki były zbliżone do wyniku w populacji ogólnej osiągając próg istotności statystycznej.

Dodatkowo, wyniki oceny w podgrupach podsumowano na wykresie poniżej. Wielkości znaczników odzwierciedlały wielkość danej podgrupy.

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykres 3. Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach w całej ocenianej populacji, NIR vs PBO, badanie PRIMA.



Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

W dokumencie *EPAR 2020* przedstawiono również wyniki oceny wybranych podgrup, w ramach populacji pacjentek z HRD – podsumowano je poniżej (Tabela 26).

Tabela 26. Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach, populacja HRD, NIR vs PBO, badanie *PRIMA*.

Podgrupa		NIR, n/N (%)	PBO, n/N (%)	HR (95% CI)
Cała oceniana podgrupa (HRD)		81/247 (32,8%)	73/126 (57,9%)	0,43 (0,310; 0,588)
Wiek [lata]	< 65	59/173 (34,1%)	45/88 (51,1%)	0,50 (0,377; 0,744)
	≥ 65	22/74 (29,7%)	28/38 (73,7%)	0,25 (0,136; 0,459)
Rasa	Biała	71/218 (32,6%)	61/108 (56,5%)	0,43 (0,306; 0,613)
	Inna	10/29 (34,5%)	12/18 (66,7%)	0,45 (0,176; 1,157)
Stopień sprawności w skali ECOG [punkty]	0	57/182 (31,3%)	54/97 (55,7%)	0,41 (0,281; 0,597)
	1	24/65 (36,9%)	19/29 (65,5%)	0,52 (0,274; 0,970)
Stadium zaawansowania raka według klasyfikacji FIGO w ocenie wyjściowej	III	48/161 (29,8%)	46/78 (59,0%)	0,42 (0,277; 0,628)
	IV	33/86 (38,4%)	27/48 (56,3%)	0,45 (0,267; 0,767)
Umiejscowienie nowotworu	Jajnik	66/201 (32,8%)	59/105 (56,2%)	0,46 (0,320; 0,652)
	Otrzewna	6/14 (42,9%)	7/8 (87,5%)	0,28 (0,078; 0,993)
	Jajowody	9/32 (28,1%)	7/13 (53,8%)	0,37 (0,129; 1,082)
Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa (dane z randomizacji)	tak	48/157 (30,6%)	45/80 (56,3%)	0,40 (0,264; 0,602)
	nie	33/90 (36,7%)	28/46 (60,9%)	0,47 (0,285; 0,789)
Odpowiedź na chemioterapię opartą na platynie (dane z randomizacji)	całkowita	57/178 (32,0%)	54/94 (57,4%)	0,39 (0,267; 0,567)
	częściowa	24/69 (34,8%)	19/32 (59,4%)	0,54 (0,295; 0,993)
Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa (dane z elektronicznych rekordów pacjenta)	tak	48/156 (30,8%)	47/80 (58,8%)	0,37 (0,248; 0,559)
	nie	33/91 (36,3%)	26/46 (56,5%)	0,53 (0,313; 0,886)
Odpowiedź na chemioterapię opartą na platynie (dane z elektronicznych rekordów pacjenta)	całkowita	58/185 (31,4%)	50/93 (53,8%)	0,42 (0,287; 0,616)
	częściowa	23/62 (37,1%)	23/33 (69,7%)	0,47 (0,261; 0,842)
Wyjściowe stężenie CA-125	≤ GGN	75/236 (31,8%)	70/120 (58,3%)	0,40 (0,291; 0,562)
	> GGN	6/9 (66,7%)	3/5 (60,0%)	1,27 (0,240; 6,756)
Region geograficzny	Ameryka Północna	44/122 (36,1%)	37/55 (67,3%)	0,39 (0,247; 0,602)
	pozostałe regiony	37/125 (29,6%)	36/71 (50,7%)	0,46 (0,287; 0,731)
Schemat dawkowania początkowego	FSD	57/160 (35,6%)	52/83 (62,7%)	0,44 (0,298; 0,638)
	ISD	24/87 (27,6%)	21/43 (48,8%)	0,39 (0,215; 0,732)

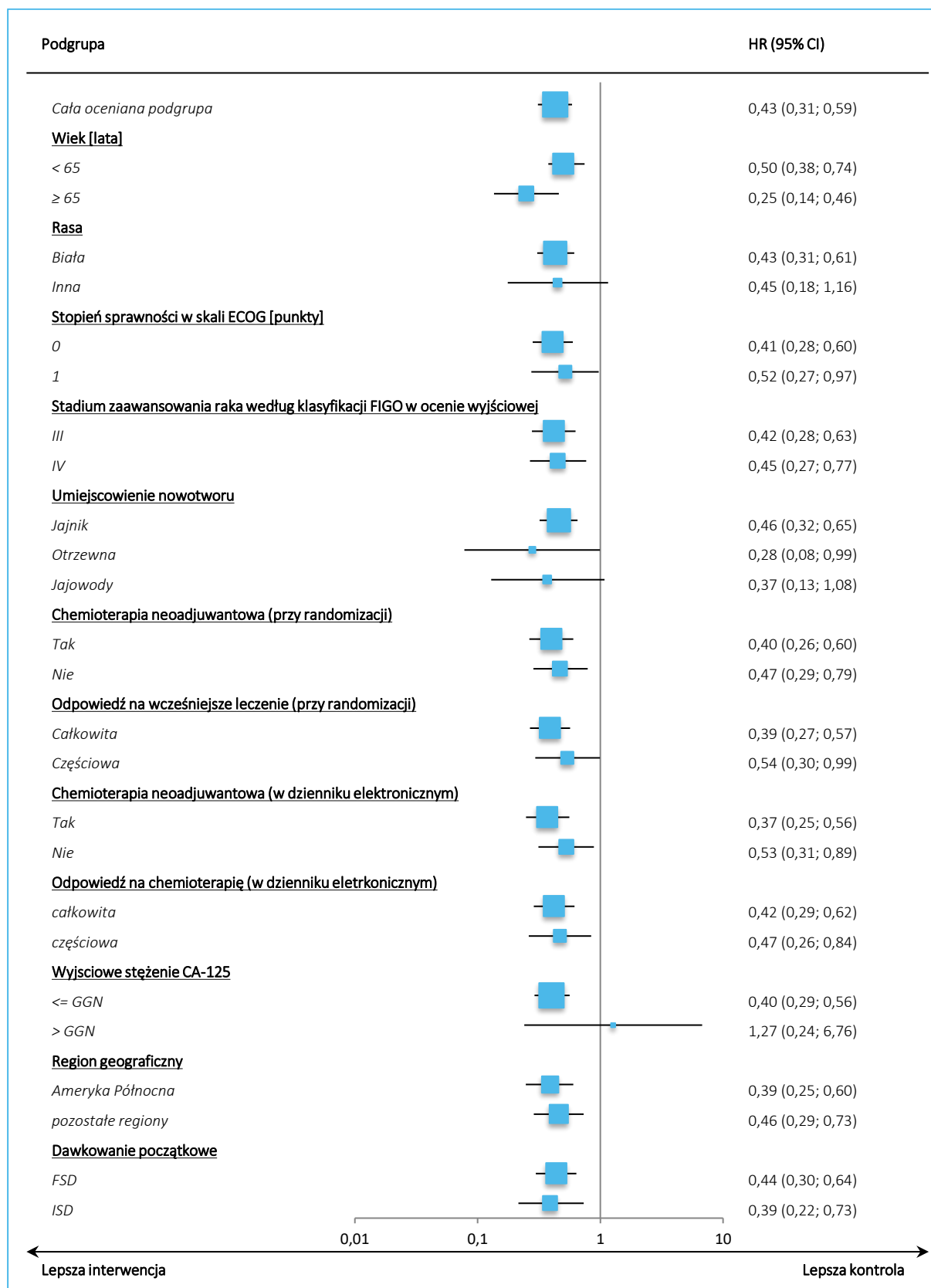
Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

W przeważającej większości wyróżnionych podgrup, wyniki były zgodne z wynikiem dla całej grupy pacjentek z HRD – świadczyły o tym zarówno kierunek efektu i jego wartości liczbowe, jak również istotność statystyczna wyniku. Jedynie w przypadku pacjentek z wyjściowym stężeniem CA-125 powyżej górnej granicy normy odnotowano odwrócenie efektu, przy braku istotnych różnic pomiędzy grupami: HR = 1,27 (95% CI: 0,240; 6,756), co może jednak wynikać z małej liczebności tej podgrupy, w której uwzględniono łącznie 14 chorych.

Analizę w podgrupach chorych wyróżnionych w ramach populacji pacjentek z HRD podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej. Wielkości znaczników odzwierciedlały wielkość danej podgrupy.

Wykres 4. Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach w populacji pacjentek z HRD, NIR vs PBO, badanie PRIMA.



Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

5.4.1.4 Analiza w ocenie badaczy

W doniesieniu konferencyjnym *Graybill 2020* oraz dokumencie *EPAR 2020* odnaleziono informacje odnośnie dodatkowej analizy przeżycia wolnego od progresji choroby, wykonanej lokalnie przez badaczy (w odróżnieniu od głównej analizy, wykonanej przez centralną, niezależną komisję). Analiza obejmowała ocenę w całej populacji badania oraz podgrupach HRD oraz HRP. Dodatkowo, wyróżniono również wyniki względem schematu dawki początkowej – ustalonego (FSD), oraz zindywidualizowanego (ISD). Przedstawiono zarówno wyniki analizy pierwotnej, z datą odcięcia danych 17 maja 2019 roku (ten sam moment odcięcia co w głównej, końcowej analizie PFS), oraz analizy uaktualnionej, przeprowadzonej z odcięciem danych 17 listopada 2019 roku. W tabeli poniżej podsumowano okresy obserwacji oraz dojrzałość danych w ocenach wykonanych w ramach tej dodatkowej analizy.

Tabela 27. Okresy obserwacji i dojrzałość danych (liczba zdarzeń) w ocenie badaczy, analiza pierwotna oraz uaktualniona, badanie *PRIMA*.

Oceniana grupa	Analiza pierwotna (odcięcie danych: 17 maja 2019 r.)	Analiza uaktualniona (odcięcie danych: 17 listopada 2019 r.)
Mediany okresu obserwacji [miesiące]		
Ogółem	14,9	19,5
FSD	17,1	22,4
ISD	11,2	17,0
Dojrzałość danych (odsetek zdarzeń) n (%)		
Ogółem (n = 733)	421 (57%)	473 (65%)
FSD (n = 475)	281 (59%)	312 (66%)
ISD (n = 258)	140 (54%)	161 (62%)

Ogółem, mediana okresu obserwacji w analizie PFS prowadzonej przez badaczy wyniosła 14,9 miesięcy w przypadku analizy pierwotnej oraz 19,5 miesiąca w analizie uaktualnionej, przy czym dojrzałość danych w obu tych analizach wyniosła odpowiednio 57% oraz 65%. Mediana okresu obserwacji pacjentek otrzymujących ustaloną początkową dawkę była większa niż pacjentek otrzymujących zindywidualizowaną dawkę, co wynikało z późniejszego wprowadzenia procedury dostosowywania początkowego dawkowania – w analizie pierwotnej mediany te wyniosły odpowiednio 17,1 miesięcy vs 11,2 miesiące, natomiast w ramach analizy uaktualnionej mediany te wynosiły już 22,4 miesiąca vs 17,0 miesiąca. Pomimo różnic w medianach okresu obserwacji, dojrzałość danych była zbliżona między podgrupami FSD oraz ISD.

Wyniki uzyskane w obu analizach podsumowano w tabeli poniżej.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 28. Analiza PFS w zależności od rodzaju zastosowanego schematu początkowej dawki niraparuby oraz podgrup z uwagi na status HRD/HRP, ocena badaczy, NIR vs PBO, badanie *PRIMA*.

Oceniana grupa	Analiza pierwotna (odcięcie danych: 17 maja 2019 r.) NIR vs PBO	Analiza uaktualniona (odcięcie danych: 17 listopada 2019 r.) NIR vs PBO
Populacja bez względu na dawkę początkową (cała populacja)		
Cała populacja	Mediany PFS: 13,8 vs 8,2 HR: 0,63 (0,51; 0,76)	Mediany PFS: 13,8 vs 8,2 HR: 0,64 (0,53; 0,77)
Populacja HRD	Mediany PFS: 21,9 vs 11,2 HR: 0,46 (0,34; 0,63)	Mediany PFS: 24,2 vs 11,2 HR: 0,48 (0,36; 0,63)
Populacja HRP	Mediany PFS: 8,3 vs 5,4 HR: 0,62 (0,45; 0,85)	Mediany PFS: 8,3 vs 5,4 HR: 0,62 (0,46; 0,84)
Ustalona dawka początkowa (FSD, 300 mg/dzień)		
Cała populacja	Mediany PFS: 13,8 vs 8,2 HR: 0,60 (0,47; 0,77)	Mediany PFS: 13,9 vs 8,2 HR: 0,62 (0,49; 0,78)
Populacja HRD	Mediany PFS: 24,2 vs 10,8 HR: 0,46 (0,33; 0,66)	Mediany PFS: 24,8 vs 10,8 HR: 0,46 (0,32; 0,64)
Populacja HRP	Mediany PFS: 10,8 vs 5,4 HR: 0,62 (0,41; 0,93)	Mediany PFS: 10,8 vs 5,4 HR: 0,64 (0,44; 0,95)
Zindywidualizowana dawka początkowa (ISD, 200 mg lub 300 mg/ dzień)		
Cała populacja	Mediany PFS: 11,4 vs 8,2 HR: 0,68 (0,49; 0,94)	Mediany PFS: 12,5 vs 8,2 HR: 0,68 (0,49; 0,94)
Populacja HRD	Mediany PFS: 13,9 vs 11,2 HR: 0,45 (0,25; 0,80)	Mediany PFS: 19,4 vs 12,9 HR: 0,54 (0,33; 0,91)
Populacja HRP	Mediany PFS: 5,9 vs 5,5 HR: 0,59 (0,35; 1,01)	Mediany PFS: 6,6 vs 5,5 HR: 0,56 (0,34; 0,93)

Ogółem, wyniki uzyskane przez badaczy były zbliżone do wyników głównej analizy, przeprowadzonej przez niezależną komisję: obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu pacjentki w przypadku zastosowania terapii podtrzymującej, w porównaniu do braku leczenia podtrzymującego – istotny efekt obserwowano niezależnie od obecności mutacji genów rekombinacji homologicznej czy zastosowanego schematu początkowego dawkowania. Niraparuby zmniejszyły ryzyko progresji lub zgonu o 32-50%, w zależności od ocenianej grupy – generalnie, efekt terapeutyczny był wyższy w podgrupie pacjentek z HRD.

5.4.1.5 Analizy wrażliwości

Dodatkowo, autorzy badania przedstawili wyniki dwóch analiz wrażliwości PFS. W pierwszej ocenę progresji wykonywali badacze (zamiast centralnej, zaślepionej komisji) w całej analizowanej populacji badania (ITT), natomiast w drugim wariancie wykonano ocenę według niezależnej, zaślepionej komisji, ale

Zejula (niraparuby)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

w populacji *per-protocol* (zgodnie z otrzymanym leczeniem). Dodatkowo, w dokumencie *EPAR 2020* odnaleziono kolejne analizy wrażliwości, wykonane zarówno dla populacji ogólnej badania, jak również podgrupy HRD. Wyniki tych analiz podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 29).

Tabela 29. Analizy wrażliwości oceny PFS, NIR vs PBO, badanie *PRIMA*.

Wariant analizy	NIR	PBO	HR (95% CI), p
	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	
Cała badana populacja			
PFS w ocenie badacza (populacja ITT)	13,8 (11,3; 14,2)	8,2 (7,6; 9,8)	0,63 (0,514; 0,763) p < 0,0001
PFS w ocenie BICR, populacja zgodna z protokołem (<i>per-protocol</i>)	13,8 (11,4; 14,9)	8,2 (7,1; 8,4)	0,60 (0,49; 0,73) p < 0,001
Alternatywne reguły cenzorowania (populacja ITT)	13,8 (11,4; 14,7)	8,2 (7,3; 8,5)	0,62 (0,505; 0,758) , p < 0,0001
Parametry stratyfikacji uzyskane z danych zbieranych w formie elektronicznych rekordów (populacja ITT)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)	0,60 (0,485; 0,731) , p < 0,0001
Alternatywne czasy oceny zdarzeń (populacja ITT)	13,8 (11,2; 16,4)	8,2 (6,4; 8,5)	0,62 (0,506; 0,762) , p < 0,0001
PFS w ocenie radiologicznej BICR [^] , (populacja ITT)	13,8 (11,8; 15,2)	8,2 (7,3; 8,5)	0,61 (0,499; 0,753) , p < 0,0001
Parametry stratyfikacji uzyskane z danych zbieranych podczas wcześniejszej terapii (populacja <i>per-protocol</i>)	13,8 (11,4; 14,9)	8,2 (7,1; 8,4)	0,60 (0,486; 0,733) , p < 0,0001
Uwzględnienie kolejnych terapii przeciwnowotworowych (populacja ITT)	11,9 (11,1; 13,9)	8,0 (6,7; 8,3)	0,64 (0,525; 0,774) , p < 0,0001
Alternatywne czynniki stratyfikacyjne (populacja ITT)	13,8 (11,5; 14,9)	8,2 (7,3; 8,5)	0,62 (0,503; 0,757) , p < 0,0001
Podgrupa HRD			
PFS w ocenie badacza (populacja ITT)	21,9 (16,5; NO)	11,2 (8,4; 13,1)	0,46 (0,342; 0,626) , p < 0,0001
Alternatywne reguły cenzorowania (populacja ITT)	21,0 (16,5; NO)	10,8 (8,1; 12,1)	0,44 (0,325; 0,608) , p < 0,0001
Parametry stratyfikacji uzyskane z danych zbieranych w formie elektronicznych rekordów (populacja ITT)	21,9 (19,3; NO)	10,4 (8,1; 12,1)	0,43 (0,313; 0,594) , p < 0,0001
Alternatywne czasy oceny zdarzeń (populacja ITT)	22,1 (18,0; NO)	9,4 (8,1; 11,5)	0,43 (0,310; 0,587) , p < 0,0001
PFS w ocenie radiologicznej BICR (populacja ITT)	22,1 (19,3; NO)	10,4 (8,1; 12,1)	0,42 (0,306; 0,581) , p < 0,0001
Parametry stratyfikacji uzyskane z danych zbieranych podczas wcześniejszej terapii (populacja <i>per-protocol</i>)	22,1 (19,3; NO)	10,4 (8,0; 11,50)	0,42 (0,302; 0,574) , p < 0,0001
Uwzględnienie kolejnych terapii przeciwnowotworowych (populacja ITT)	17,2 (14,9; 21,8)	8,4 (7,7; 11,1)	0,47 (0,351; 0,633) , p < 0,0001

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wariant analizy	NIR	PBO	HR (95% CI), p
	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	Mediana PFS (95% CI) [miesiące]	
Alternatywne czynniki stratyfikacyjne (populacja ITT)	21,9 (19,3; NO)	10,4 (8,1; 12,1)	0,43 (0,312; 0,591), p < 0,0001

BICR ocena niezależnej komisji centralnej poddanej zaślepieniu (*blinded independent central review*).

Wszystkie przeprowadzone analizy wrażliwości, zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupie HRD, potwierdziły wynik odnotowany w ramach głównej analizy – w obu przypadkach uzyskane wartości HR były zbliżone do głównego wyniku i wskazywały na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w danym czasie, po zastosowaniu niraparybu.

5.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

W momencie przeprowadzenia analizy *interim* przeżycia całkowitego odnotowano 79 zgonów na 733 pacjentki (10,8%), dane analizy przeżycia całkowitego nie były więc dojrzałe (79/440 [18,0%]; docelowo oczekiwano 440 zgonów, by uzyskać moc statystyczną 80% dla analizy OS) i autorzy analizy nie przedstawili median przeżycia (udało się je uzyskać z dokumentu *EPAR 2020*). Podano jedynie odsetki 24-miesięcznego przeżycia, estymowane metodą Kaplan-Meiera oraz hazardy względne dla zgonu – uzyskane wyniki dla całej ocenianej populacji oraz podgrup wyróżnionych ze względu na status rekombinacji homologicznej (HRD lub HRP) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 30).

Tabela 30. Ocena przeżycia całkowitego, NIR vs PBO, badanie *PRIMA*.

Oceniana grupa	NIR			PBO			HR (95% CI), p
	n/N (%) [^]	24-mies. OS [%]	Mediana (95% CI) [^]	n/N (%) [^]	24-mies. OS [%]	Mediana (95% CI) [^]	
Cała populacja	48/487 (9,9%)	84%	30,3 (30,3; NO)	31/246 (12,6%)	77%	NO (25,0; NO)	0,70 (0,442; 1,106), p = 0,1238 [^]
Populacja HRD	16/247 (6,5%)	91%	30,3 (30,3; NO)	10/126 (7,9%)	85%	NO (25,0; NO)	0,61 (0,265; 1,388), p = 0,2323 [^]
Populacja HRP	bd./169 (bd.)	81%	bd.	bd./80 (bd.)	59%	bd.	0,51 (0,27; 0,97), bd.

[^] liczbę zdarzeń, mediany OS, dokładniejsze (do 3 miejsca po przecinku) przedziały ufności oraz wartości p zaczerpnięto z dokumentu *EPAR 2020*;

NO nie osiągnięto.

W całej analizowanej populacji prawdopodobieństwo 24-miesięcznego przeżycia wyniosło 84% w grupie niraparybu oraz 77% w grupie placebo; ryzyko zgonu było niższe w grupie niraparybu w porównaniu do grupy placebo, ale wynik nie osiągnął progu istotności statystycznej: HR = 0,70 (95% CI: 0,442; 1,106), p = 0,1238. Podobnie, lepsze wyniki oceny przeżycia całkowitego obserwowano pomiędzy grupą niraparybu a placebo wśród pacjentek z HRD – 24-miesięczne prawdopodobieństwa przeżycia w tej

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

podgrupie wyniosły 91% vs 85%, ale hazard względny zgonu nie osiągnął znamienności statystycznej i wyniósł 0,61 (95% CI: 0,265; 1,388). Z kolei, w populacji HRP odsetki 24-miesięcznego przeżycia wyniosły 81% oraz 59%, odpowiednio w grupie niraparybu i placebo, a hazard względny obliczony dla zgonu wskazywał na istotne zmniejszenie ryzyka zgonu po stronie niraparybu: 0,51 (95% CI: 0,27; 0,97) – należy jednak mieć na uwadze, że z powodu braku dojrzałych danych odnośnie OS, wynik ten może ulec zmianie w dalszym okresie obserwacji przeżycia.

5.4.3 Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST)

W tabeli poniżej (Tabela 31) przedstawiono wyniki oceny czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii ukierunkowanej na leczenie raka jajnika (TFST). Autorzy podali, że w momencie przeprowadzenia analizy dla tego punktu końcowego, dojrzałość danych wynosiła 47% w całej populacji.

Tabela 31. Ocena czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej TFST, NIR vs PBO, badanie PRIMA.

Oceniana grupa	NIR		PBO		HR (95% CI), p [^]
	n/N (%) [^]	mediana (95% CI) [mies.]	n/N (%)	mediana (95% CI) [mies.]	
Cała populacja	210/487 (43,1%)	18,6 (15,8; 24,7)	138/246 (56,1%)	12,0 (10,3; 13,9)	0,65 (0,521; 0,802), p = 0,0001
Populacja HRD	76/247 (30,8%)	NO (24,7; NO)	66/126 (52,4%)	13,7 (11,6; 19,3)	0,46 (0,330; 0,640), p < 0,0001
Populacja HRP	bd./169 (bd.)	11,6 (9,7; 14,2)	bd./80 (bd.)	7,9 (6,6; 10,4)	0,64 (0,46; 0,90), bd.

[^] liczbę zdarzeń, dokładniejsze (do 3 miejsca po przecinku) przedziały ufności oraz wartości p zaczerpnięto z dokumentu EPAR 2020. NO nie osiągnięto.

W całej analizowanej populacji mediana TFST została osiągnięta w obu grupach i wyniosła 18,6 (95% CI: 15,8; 24,7) miesięcy wśród pacjentek otrzymujących niraparyb, oraz 12,0 (95% CI: 10,3; 13,9) miesięcy u chorych otrzymujących placebo. Stosowanie niraparybu istotnie zmniejszało ryzyko konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia raka jajnika: HR = 0,65 (95% CI: 0,521; 0,802), p = 0,0001. W przypadku podgrupy chorych z HRD, w grupie niraparybu mediana TFST nie została osiągnięta, natomiast w grupie placebo wyniosła 13,7 (95% CI: 11,6; 19,3) miesięcy – obliczony hazard względny wskazywał na istotne zmniejszenie ryzyka konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia u pacjentek otrzymujących niraparyb, w porównaniu do pacjentek otrzymujących placebo, a efekt był liczbowo większy niż w całej badanej populacji: HR = 0,46 (95% CI: 0,330; 0,640), p < 0,0001. Wśród pacjentek z HRP, wyniki były zbliżone do tych w całej badanej populacji: mediany TFST wyniosły 11,6 (95% CI: 9,7; 14,2) miesięcy w grupie

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

niraparybu, oraz 7,9 (95% CI: 6,6; 10,4) w grupie placebo – HR wyniósł 0,64 (95% CI: 0,46; 0,90) i był znamieny statystycznie.

W dokumencie *EPAR 2020* podano dodatkowo ogólne informacje o terapii, którą chore otrzymywały jako kolejną terapię przeciwnowotworową. Zarówno w populacji ogólnej badania, jak i w podgrupie chorych z HRD, w grupach niraparybu oraz placebo pacjentki otrzymywały chemioterapię opartą na platynie (najczęściej karboplatynę, u około 25-30% w ramieniu niraparybu oraz 30-33% w ramieniu placebo). Stosowano również paklitaksel (10-12% w populacji ogólnej oraz 6-7% w populacji HRD), pegylowaną liposomalną doksorubicynę (12% w populacji ogólnej, 8-10% w populacji HRD) oraz gemcytabinę (11-12% w populacji ogólnej oraz 8-9% w populacji HRD). Więcej pacjentek w populacji ogólnej (8% w ramieniu niraparybu vs prawie 13% w grupie placebo) otrzymało bewacyzumab w ramach kolejnych schematów leczenia, niż chorych w podgrupie HRD (około 5% w grupie niraparybu oraz około 7% w grupie placebo). Inhibitory PARP jako kolejne leczenie otrzymało 1,4% pacjentek z ramienia niraparybu w porównaniu do 4,5% pacjentek w ramieniu placebo w ramach analizy populacji ogólnej, oraz 2,8% vs 5,6% pacjentek w podgrupie HRD.

Dane te podsumowano w tabeli poniżej – z uwagi na fakt, że przedstawione odsetki w większości przypadków miały charakter orientacyjny, nie wykonywano dodatkowych obliczeń – wyznaczono jedynie liczbę pacjentek otrzymujących inhibitory PARP, z uwagi na fakt, że podano dokładny odsetek takich pacjentek.

Tabela 32. Kolejne leczenie otrzymywane przez pacjentki biorące udział w badaniu *PRIMA*.

Stosowany schemat leczenia	NIR	PBO
Cała populacja badania (487 vs 246)		
Karboplatyna	25-30%	30-33%
Paklitaksel		10-12%
Pegylowana liposomalna doksorubicyna		12%
Gemcytabina		11-12%
Bewacyzumab	8%	13%
Inhibitory PARP	7* (1,4%)	11* (4,5%)
Populacja HRD (247 vs 126)		
Karboplatyna	25-30%	30-33%

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Stosowany schemat leczenia	NIR	PBO
Paklitaksel		6-7%
Pegylowana liposomalna doksorubicyna		8-10%
Gemcytabina		8-9%
Bewacyzumab	5%	7%
Inhibitory PARP	7* (2,8%)	7* (5,6%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.4.4 Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2)

W tabeli poniżej (Tabela 33) przedstawiono dane odnośnie oceny przeżycia wolnego od drugiej progresji choroby (PFS2). Autorzy podali, że dojrzałość danych dla oceny tego punktu końcowego wyniosła 20% w całej populacji. W publikacji prezentującej wyniki badania zaznaczono, że nie przedstawiono median PFS2, z uwagi na niską częstość zdarzeń oraz zbyt krótki okres obserwacji, ale w dokumencie *EPAR 2020* mediany te zostały przedstawione.

Tabela 33. Ocena PFS2, NIR vs PBO, badanie *PRIMA*.

Oceniana grupa	NIR		PBO		HR (95% CI), p [^]
	n/N (%) [^]	mediana (95% CI) [mies.]	n/N (%)	mediana (95% CI) [mies.]	
Cała populacja	92/487 (18,9%)	27,2 (25,3; NO)	53/246 (21,5%)	NO (NO; NO)	0,81 (0,577; 1,139), p = 0,2242
Populacja HRD	37/247 (15,0%)	NO (25,3; NO)	20/126 (15,9%)	NO (NO; NO)	0,84 (0,485; 1,453), p = 0,5311
Populacja HRP	bd./169 (bd.)	bd.	bd./80 (bd.)	bd.	0,56 (0,34; 0,91), bd.

[^] liczbę zdarzeń, dokładniejsze (do 3 miejsca po przecinku) przedziały ufności oraz wartości p zaczerpnięto z dokumentu *EPAR 2020*. NO nie osiągnięto.

W łącznej populacji niraparyb wydłużył czas przeżycia wolnego od drugiej progresji, ale różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej: HR = 0,81 (95% CI: 0,577; 1,139), p = 0,2242; podobne wyniki odnotowano w podgrupie chorych z HRD – HR = 0,84 (95% CI: 0,485; 1,453), p = 0,5311. Z kolei w podgrupie chorych z HRP obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka drugiej progresji choroby po zastosowaniu niraparybu: HR = 0,56 (95% CI: 0,34; 0,91), należy jednak pamiętać, że mediany PFS2 nie zostały osiągnięte w rozpatrywanym okresie obserwacji.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

5.4.5 Jakość życia i nasilenie objawów (PROs)

W badaniu *PRIMA* zaplanowano ocenę punktów końcowych raportowanych przez pacjentów (PROs) za pomocą skal FOSI (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptoms Index*), EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*), EORTC QLQ-OV28 (ang. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Model*), kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. *European Quality of Life five-dimension, five-level questionnaire*) – szczegółowy opis skal przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu. Dane PROs były zbierane co 8 tygodni (± 7 dni) przez 56 tygodni począwszy od 1 cyklu/1 dnia, potem co 12 tygodni (± 7 dni) w trakcie okresu leczenia. Ocena PROs była wykonywana w momencie zakończenia leczenia i następnie po 4, 8, 12 i 24 tygodniach (± 1 tydzień) po zakończeniu leczenia, bez względu na status kolejnego leczenia.

W publikacji *González-Martín 2019* nie opublikowano jeszcze wyników większości zadeklarowanych narzędzi, przedstawiono jedynie średni wynik oceny według skali FOSI w trakcie kolejnych wizyt, jednak z uwagi na bardzo zbliżone wartości w grupie niraparybu oraz placebo odczytanie danych z wykresu okazało się niemożliwe (zbyt duże zagęszczenie jednokolorowych znaczników). Natomiast w doniesieniu konferencyjnym *Pothuri 2020* wyniki oceny PROs przedstawiono na wykresach (odsetek osób wypełniających kwestionariusze oraz średnie wyniki oceny w poszczególnych punktach czasowych wraz odchyleniem standardowym dla poszczególnych pomiarów) – nie podano wartości liczbowych, więc wszystkie wyniki trzeba było odczytać z wykresów, co wiąże się ze znacznym zmniejszeniem ich wiarygodności. Odnaleziono również informacje dotyczące oceny PROs w dokumencie *EPAR 2020*, w którym dostępne były początkowe wartości w grupie niraparybu i placebo dla niektórych kwestionariuszy oraz opis różnic między grupami. Każdorazowo, gdy była dostępna wartość liczbową korzystano z dokumentu *EPAR 2020* (a wartość doczytaną z wykresu podawano w przypisach pod tabelą), w przeciwnym razie wartości odczytywano z wykresów w doniesieniu *Pothuri 2020*. Wszystkie wyniki dotyczące różnic między grupami w danym punkcie czasowym oraz zmian wartości wewnątrz grupy w czasie pochodzą z własnych obliczeń. Otrzymane wyniki mają więc bardzo ograniczoną wiarygodność.

Odsetek osób wypełniających kwestionariusze (*compliance*) pozostawał wysoki (> 80%) we wszystkich punktach czasowych. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 34. Odsetek osób wypełniających kwestionariusze (*compliance*)[^] na początku i końcu badania, NIR vs PBO, badanie PRIMA (plakat Pothuri 2020).

Kwestionariusz/Skala	Początek badania		30 cykl	
	NIR	PBO	NIR	PBO
FOSI	99,01%	98,22%	83,79%	100%
EORTC QLQ-C30	98,4%	99,2%	82,74%	99,41%
EORTC QLQ-OV28	99,60%	100%	82,61%	100%
EQ-5D-5L	99,41%	99,80%	82,23%	100%

[^] dane odczytane z wykresu na plakacie Pothuri 2020.

Średnie wartości oceny w skali FOSI HUI były podobne w grupie niraparybu i grupie placebo, zarówno na początku badania, jak i na jego końcu (30 cykl). Średnie wyniki oceny w skali FOSI HUI mieściły się w zakresie 25-28 punktów przez cały okres badania, autorzy publikacji *González-Martín 2019* odnotowali brak różnic pomiędzy ocenianymi grupami w zmianie wyniku FOSI. Również różnice między grupami niraparybu a placebo oszacowane na podstawie wartości odczytanych z wykresu nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla średnich wartości na początku badania, jak i dla wartości końcowych. Obliczona zmiana w czasie wyniku oceny w skali FOSI HUI (2,61, przekroczony próg MCID wynoszący 2) wykazała istotną klinicznie poprawę w grupie niraparybu, czyli zmniejszenie nasilenia objawów choroby. W grupie placebo wynik również wskazał na poprawę w czasie, jednak zmiana (1,56) nie była istotna klinicznie. Wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 35. Ocena PROs, średni wynik oceny FOSI HUI[^] na początku i końcu badania, NIR vs PBO, badanie PRIMA (Pothuri 2020).

Skala	Punkt pomiaru	NIR		PBO		MD*
		N	Średnia wartość (SD) [punkty]	N	Średnia wartość (SD) [punkty]	
FOSI HUI [MCID = 2]	Początek badania	484	25,6 (3,73)† ¹	246	25,4 (3,51)‡ ²	0,20 (-0,35; 0,75); p = 0,4763
	30 cykl	6	28,21 (2,19)	4	26,96 (3,74)	1,25 (-2,81; 5,31); p = 0,5465
	Zmiana*		2,61†		1,56	1,05

[^] dane odczytane z wykresu na plakacie Pothuri 2020;

* obliczono na podstawie danych odczytanych z wykresu;

‡ wartości z publikacji *EPAR 2020*;

† zmiana istotna klinicznie (przekroczony próg MCID);

¹ wartość odczytana z wykresu wyniosła 25,52 (SD: 3,72);

² wartość odczytana z wykresu wyniosła 25,42 (SD: 3,44).

Ogółem odsetek pacjentek raportujących objawy w trakcie badania w skali FOSI był podobny pomiędzy grupami niraparybu i placebo (odsetki te przedstawia poniższa tabela). Najczęściej zgłaszano brak energii o łagodnym nasileniu (> 60% pacjentek w obydwu grupach, brak energii o poważnym nasileniu

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

raportowało około 15% pacjentek). Łagodne nudności i skurcze w okolicy żołądka zgłaszało kilkanaście procent pacjentek (odpowiednio około 15% i około 19%), objawy te o nasileniu poważnym nie przekroczyły 1,5% pacjentek. Łagodne wymioty zgłaszało kilka procent pacjentek, brak wymiotów o poważnym nasileniu. Na końcu badania odsetki pacjentek zgłaszających poszczególne objawy uległy zmniejszeniu. W grupie niraparybu pacjentki zgłaszały tylko brak energii o łagodnym nasileniu (około 20%), pozostałe objawy (zarówno łagodne jak i poważne) nie były raportowane. Z kolei w grupie placebo na końcu badania około 50% pacjentek zgłaszało łagodny brak energii, ok. 25% poważny brak energii oraz łagodne skurcze w okolicy żołądka, pozostałe objawy nie były zgłaszane.

Tabela 36. Odsetek pacjentek oceniających objawy i ich nasilenie w skali FOSI[^] na początku i końcu badania, NIR vs PBO, badanie PRIMA (Pothuri 2020).

Skala	Objaw	Nasilenie	Początek badania		30 cykl	
			NIR	PBO	NIR	PBO
FOSI	Brak energii	Łagodne	62,98%	68,41%	19,96%	49,61%
		Poważne	15,31%	13,80%	0,00%	24,61%
	Nudności	Łagodne	13,56%	16,47%	0,00%	0,00%
		Poważne	0,97%	1,74%	0,00%	0,00%
	Wymioty	Łagodne	3,11%	6,80%	0,00%	0,00%
		Poważne	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
	Skurcze w okolicy żołądka	Łagodne	18,29%	19,45%	0,00%	24,71%
		Poważne	1,36%	0,00%	0,00%	0,00%

[^] dane odczytane z wykresu na plakacie Pothuri 2020.

Początkowe wartości ogólnego stanu zdrowia i jakości życia wg **EORTC QLQ-C30** były podobne u pacjentek leczonych niraparybem i placebo (w grupie niraparybu 71,5 (SD: 18,86) vs placebo 70,2 (SD: 18,66) – dane z *EPAR 2020*). Podobne wyniki były obserwowane w całym okresie badania, bez istotnych różnic w trakcie leczenia dla większości pomiarów ($p > 0,05$ dla każdej oceny w każdym punkcie czasowym). Wyjątkiem była ocena objawów żołądkowo-jelitowych. Zaparcia, nudności/wymioty i utrata apetytu raportowano jako istotnie cięższe w grupie niraparybu. Natomiast biegunka była zgłaszana jako istotnie cięższa w grupie placebo. Podobne wyniki obserwowano w całym okresie obserwacji w podgrupie pacjentek HRD, bez obserwowanych istotnych różnic w okresie leczenia dla większości ocen (*EPAR 2020*).

Również wyniki kwestionariusza **EORTC QLQ-OV28** (zaprojektowanego dla pacjentek z rakiem jajnika) nie wykazały jakichkolwiek istotnych różnic pomiędzy grupą niraparybu i placebo, zarówno w populacji ogólnej i podgrupie HRD (*EPAR 2020*).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Na podstawie obliczeń wykonanych w oparciu o dane odczytane z wykresu nie wykazano znamiennej różnicy między grupą niraparybu a grupą placebo dla wyników większości domen kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-VO28. Ogółem w grupie niraparybu wykazano istotną klinicznie poprawę ogólnego stanu zdrowia i funkcjonowania społecznego (zmiany w stosunku do wartości początkowych odpowiednio 17,94 i 12,56 przekroczyły próg MCID wynoszący 10), a także istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia objawów zmęczenia i bólu (zmniejszenie wartości w stosunku do wartości początkowych odpowiednio o 14,57 i 16,56 przekroczyły próg MCID wynoszący 10). W grupie placebo zmiany były mniejsze, wskazujące na poprawę (ogólny stan zdrowia i QoL i ból) lub niewielkie pogorszenie (funkcjonowanie fizyczne i zmęczenie), jednak tylko w ocenie bólu obserwowana poprawa była istotna klinicznie (zmianna -20,16).

Również w kwestionariuszu EORTC QLQ-OV28 w obliczeniach własnych na podstawie danych odczytanych z wykresu wykazano zmniejszenie nasilenia objawów brzusznych/żołądkowo-jelitowych oraz innych działań niepożądanych w stosunku do wartości początkowych zarówno w grupie niraparybu jak i placebo. Tylko ocena innych działań niepożądanych w grupie niraparybu wykazała zmianę istotną klinicznie (-13,22).

Istotną statystycznie różnicę na końcu badania (30 cykl) pomiędzy grupą niraparybu a placebo wykazano dla oceny ogólnego stanu zdrowia i QoL, obliczona na podstawie wartości odczytanych z wykresu różnica między grupami wyniosła 10,36 (95% CI: 2,87; 17,85), $p = 0,0067$. Różnica ta była również istotna klinicznie – wskazywała na korzyść niraparybu. Inne istotne klinicznie różnice między grupami dla wyników na końcu badania (na podstawie obliczeń na danych odczytanych z wykresu) wykazano dla oceny domen funkcjonowania fizycznego, zmęczenia oraz innych efektów ubocznych chemioterapii – w każdym przypadku różnice wskazywały na korzyść niraparybu.

Wyniki w poniższej tabeli.

Tabela 37. Ocena PROs, średni wynik oceny wg EORTC QLQ-C30^A i EORTC QLQ-OV28^A na początku i końcu badania, NIR vs PBO, badanie PRIMA (Pothuri 2020).

Kwestionariusz	Domena	Punkt pomiaru	NIR		PBO		MD*
			N	Średnia wartość (SD) [punkty]	N	Średnia wartość (SD) [punkty]	
EORTC QLQ-C30 [MCID = 10]	Ogólny stan zdrowia i QoL	Początek badania	481	71,5 (18,86) ¹	244	70,2 (SD: 18,66) ²	1,30 (-1,58; 4,18); $p = 0,3771$
		30 cykl	6	89,44 (8,17)	4	79,08 (8,36)	10,36 (2,87; 17,85)†; $p = 0,0067$

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Kwestionariusz	Domena	Punkt pomiaru	NIR		PBO		MD*
			N	Średnia wartość (SD) [punkty]	N	Średnia wartość (SD) [punkty]	
		Zmiana*		17,94 [†]		8,88	8,97
Funkcjonowanie fizyczne		Początek badania	481	80,87 (16,33)	244	78,49 (18,13)	2,38 (-0,32; 5,08); p = 0,0844
		30 cykl	6	93,43 (7,77)	4	78,29 (26,1)	15,14 (-11,18; 41,46) [‡] ; p = 0,2596
		Zmiana*		12,56 [†]		-0,11	12,67
Zmęczenie		Początek badania	481	29,90 (21,19)	244	32,62 (22,31)	-2,72 (-6,10; 0,66); p = 0,1147
		30 cykl	6	15,33 (15,05)	4	39,22 (34,48)	-23,89 (-59,76; 11,98) [‡] ; p = 0,1918
		Zmiana*		-14,57 [†]		6,6	21,17
Ból		Początek badania	481	16,56 (21,36)	244	20,16 (22,75)	-3,58 (-7,05; -0,11); p = 0,0399
		30 cykl	6	0,0 (0,0)	4	0,0 (0,0)	0,0
		Zmiana*		-16,56 [†]		-20,16 [†]	3,6
Objawy brzuszne/żołądkowo-jelitowe		Początek badania	481	14,06 (13,65)	244	16,47 (16,06)	-2,41 (-4,77; -0,05); p = 0,0449
		30 cykl	6	5,02 (8,44)	4	12,25 (12,85)	-7,23 (-21,52; 7,06); p = 0,3213
		Zmiana*		-9,04		-4,22	-4,82
EORTC QLQ-OV28 [MCID = 10]		Początek badania	481	21,68 (17,83)	244	21,28 (15,63)	0,40 (-2,13; 2,93); p = 0,7564
		30 cykl	6	8,46 (8,62)	4	20,48 (14,43)	-12,02 (-27,75; 3,71) [‡] ; p = 0,1343
		Zmiana*		-13,22 [†]		-0,80	12,42 [†]

[^] dane odczytane z wykresu na plakacie *Pothuri 2020*;

* obliczono na podstawie danych odczytanych z wykresu;

‡ wartości z publikacji *EPAR 2020*;

† zmiana istotna klinicznie (przekroczony próg MCID);

¹ wartość odczytana z wykresu wyniosła 71,71 (SD: 18,53);

² wartość odczytana z wykresu wyniosła 70,32 (SD: 18,72).

Początkowe wyniki w skali **EQ-5D-5L** były podobne pomiędzy grupami niraparybu i placebo – średni wynik EQ-5D-5L HUI na początku badania wyniósł 0,827 (SD: 0,1229) w grupie niraparybu i 0,817 (SD: 0,1245) w grupie placebo, średnie wyniki w skali VAS na początku badania wyniosły odpowiednio 75,5 (SD: 17,24) i 74,8 (SD: 17,10) – wartości z dokumentu *EPAR 2020*. Podobne wyniki obserwowano w trakcie całego okresu badania – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku w stosunku do wartości początkowych ($p > 0,05$ dla każdego pomiaru w każdej z grup, z wyjątkiem cyklu 5 dla wyniku HUI, w którym w grupie niraparybu uzyskano najwyższy wynik, $p = 0,0234$, *EPAR 2020*).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Autorzy plakatu *Pothuri 2020* podali informację, że w trakcie leczenia ocena zmian wyniku w skali EQ-5D-5L wg HUI nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami niraparybu i placebo od wartości początkowej. Wyniki EQ-5D-5L uzyskane w wizualnej skali analogowej (VAS) również nie wykazały istotnych różnic między grupami. Wartości odczytane z wykresów nie wykazały różnic w uzyskiwanych wynikach na początku badania oraz na jego końcu (cykl 30) pomiędzy grupą niraparybu i placebo, zarówno dla EQ-5D-5L HUI i EQ-5D-5L VAS.

W dokumencie *EPAR 2020* przedstawiono również wyniki dla pacjentek ze statusem HRD, średni wynik EQ-5D-5L HUI na początku badania w grupie niraparybu wyniósł 0,832 (SD: 0,1207) i był podobny do wyniku w grupie placebo 0,818 (SD: 0,1303), podobnie jak wynik w skali VAS – odpowiednio 76,5 (SD: 17,29) i 75,9 (SD: 16,74).

Wszelkie dostępne dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 38. Ocena PROs, średni wynik oceny wg EQ-5D-5L[^] na początku i końcu badania, NIR vs PBO, badanie *PRIMA (Pothuri 2020)*.

Skala	Punkt pomiaru	NIR		PBO		MD*
		N	Średnia wartość (SD) [punkty]	N	Średnia wartość (SD) [punkty]	
EQ-5D-5L HUI	Początek badania	477	0,827 (0,1229) ¹	243	0,817 (0,1245) ²	0,01 (-0,11; 0,13); p = 0,8729
	30 cykl	6	0,94 (0,08)	4	0,84 (0,08)	0,10 (0,00; 0,20); p = 0,0528
	Zmiana*		0,12		0,03	0,09
	Podgrupa HRD, Początek badania	bd.	0,832 (0,1207)‡	bd.	0,818 (0,1303)‡	NS
EQ-5D-5L VAS	Początek badania	477	75,5 (17,24) ³	242	74,8 (17,10) ⁴	0,70 (-16,13; 17,53); p = 0,9350
	30 cykl	6	93,12 (4,52)	4	88,80 (6,09)	4,32 (-2,66; 11,30); p = 0,2250
	Zmiana*		17,87		14,14	3,73
	Podgrupa HRD, Początek badania	bd.	76,5 (17,29)‡	bd.	75,9 (16,74)‡	NS

[^] dane odczytane z wykresu na plakacie *Pothuri 2020*;

* obliczone na podstawie danych odczytanych z wykresu;

‡ wartości z publikacji *EPAR 2020*;

† zmiana istotna klinicznie (przekroczony próg MCID);

¹ wartość odczytana z wykresu wyniosła 0,82 (SD: 0,12);

² wartość odczytana z wykresu wyniosła 0,81 (SD: 0,12);

³ wartość odczytana z wykresu wyniosła 75,25 (SD: 17,68);

⁴ wartość odczytana z wykresu wyniosła 74,66 (SD: 17,09).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

5.5 Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono pacjentki, które otrzymały co najmniej 1 dawkę analizowanego leku – w grupie niraparybu ogółem było to 484 chore, a w grupie placebo 244 pacjentki. Ponadto w publikacji *EPAR 2020* odnaleziono informacje pokazujące dane na temat bezpieczeństwa w grupie chorych, które otrzymywały niraparyb w stałej (grupa NIR FSD, N = 315) lub zindywidualizowanej dawce początkowej (grupa NIR ISD, N = 169).

Ryzyko względne w porównaniu do grupy kontrolnej placebo obliczono dla populacji chorych, które otrzymały co najmniej jedną dawkę leczenia (populacja ogólna), a także dla pacjentek z grupy NIR ISD, w której dawkowanie jest zgodne z zapisem charakterystyki analizowanego produktu leczniczego. Ponadto w opisie hematologicznych TEAEs, gdzie ogólną grupę placebo podzielono na dwie dopasowane do grup NIR ISD i NIR FSD, wykonano ryzyka względnego obliczono również dla chorych, które otrzymywały niraparyb w stałej dawce początkowej.

W celu zwizualizowania różnic w odsetku chorych z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi z grupy niraparybu ogółem, jak i w stałej lub zindywidualizowanej dawce początkowej, przygotowano odpowiednie wykresy. Wykonano je dla zdarzeń niepożądanych, dla których w zestawieniu grup niraparyb ogółem w porównaniu do placebo stwierdzono różnice istotne statystycznie.

Informacje na temat bezpieczeństwa przedstawiono w niniejszym rozdziale pozyskano z publikacji *González-Martín 2019* i *EPAR 2020* oraz doniesień konferencyjnych *Dahlstrand 2020*, *Monk 2019* i *Mirza 2020*.

5.5.1 Poszczególne kategorie AEs

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stosowanego schematu dawki początkowej), zarówno bez względu na stopień nasilenia, jak i w ≥ 3 stopnia nasilenia. Część kategorii AEs, z racji dostępności dla nich dodatkowych danych z działaniem na chore otrzymujące dawkę stałą i zindywidualizowaną niraparybu (np. ciężkie AEs czy zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia), przedstawiono w osobnych rozdziałach.

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 39. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych; NIR vs PBO; badanie PRIMA.

AEs	n (%)		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	NIR (N = 484)	PBO (N = 244)		
Bez względu na stopień nasilenia				
Jakiegokolwiek	478 (98,8%)	224 (91,8%)	1,08 (1,03; 1,12) p = 0,0002	0,07 (0,03; 0,11) NNH = 15 (10; 30) p = 0,0001
Związane z leczeniem [^]	466 (96,3%)	168 (68,9%)	1,40 (1,28; 1,52) p < 0,0001	0,27 (0,21; 0,33) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Prowadzące do zgonu ^{^^}	2 (0,4%)	1 (0,4%)	1,01 (0,09; 11,06) p = 0,9946	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9946
≥ 3 stopnia nasilenia				
Jakiegokolwiek	341 (70,5%)	46 (18,9%)	3,74 (2,86; 4,88) p < 0,0001	0,52 (0,45; 0,58) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Związane z leczeniem	316 (65,3%)	16 (6,6%)	9,96 (6,17; 16,06) p < 0,0001	0,59 (0,53; 0,64) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w ocenie badacza;^{^^} w grupie NIR perforacja jelit spowodowana prawdopodobnie ich niedrożnością (która stanowi częste następstwo zaawansowanego raka jajowodu) i wysięku opłucznego, prawdopodobnie będące następstwem przerzutów do płuc, a w grupie PBO nastąpiło celowe przedawkowanie hydromorfonu; żadne z tych AEs nie zostały ocenione przez badacza jako związane z prowadzonym leczeniem.

Biorąc pod uwagę analizę bez względu na stopień nasilenia zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych, jakiegokolwiek AEs występowały istotnie częściej podczas terapii niraparybem w porównaniu do grupy placebo, RR = 1,08 (95% CI: 1,03; 1,12), p = 0,0002, NNH = 15 (95% CI: 10; 30), podobnie jak i te związane z leczeniem, RR = 1,40 (95% CI: 1,28; 1,52), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 3; 5). Podczas stosowania NIR nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu, ale w okresie obserwacji wystąpiły AEs prowadzące do zgonu, których częstość między analizowanymi grupami nie różniła się istotnie.

W przypadku oceny AEs ≥ 3 stopnia nasilenia jakiegokolwiek AEs występowały istotnie, prawie 4-krotnie częściej w grupie niraparybu w porównaniu z kontrolą (RR = 3,74 [95% CI: 2,86; 4,88], p < 0,0001, NNH = 2 [95% CI: 2; 3]), a AEs związane z leczeniem blisko 10-krotnie częściej, RR = 9,96 (95% CI: 6,17; 16,06), p < 0,0001, NNH = 2 (95% CI: 2; 2).

Ponadto w doniesieniu konferencyjnym *Monk 2019* odnaleziono informacje na temat częstości poszczególnych kategorii AEs przed i po wprowadzeniu schematu ISD (z publikacji tej nie prezentowano danych na temat poszczególnych AEs, gdyż są to informacje z datą odcięcia danych 15 sierpnia 2018 r. i przedstawione w tabelce powyżej dane są aktualniejsze – data odcięcia dla nich to 17 maja 2019 r.), biorąc

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

pod uwagę dane łączne dla grup niraparybu i placebo. Jak wskazali badacze, wprowadzenie schematu dawkowania 300 mg lub 200 mg w zależności od wyjściowej masy ciała i liczby płytek krwi, poprawiło obserwowany profil bezpieczeństwa analizowanego leku. W analizowanej dacie odcięcia danych około 34% pacjentek, które otrzymały terapię była w schemacie ISD. Szczegółowe dane przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 40. Ocena bezpieczeństwa – kategorie TEAEs w podziale na chore leczone stałą dawką początkową i dawką zindywidualizowaną; NIR vs PBO; badanie *PRIMA*.

TEAEs – n (%)	FSD (300 mg/dzień), N = 480	ISD		łącznie, N = 727
		300 mg/dzień, N = 66	200 mg/dzień, N = 181	
Jakiegokolwiek	460 (95,8%)	58 (87,9%)	158 (87,3%)	676 (93,0%)
Związane z leczeniem	412 (85,8%)	46 (69,7%)	142 (78,5%)	600 (82,5%)
≥ 3 stopnia nasilenia	230 (47,9%)	23 (34,8%)	51 (28,2%)	304 (41,8%)
Ciężkie (<i>serious</i>)	113 (23,5%)	14 (21,2%)	27 (14,9%)	154 (21,2%)
Prowadzące do zakończenia leczenia	38 (7,9%)	5 (7,6%)	8 (4,4%)	51 (7,0%)

5.5.2 Ciężkie (*serious*) AEs

W kolejnej tabeli przedstawiono dane na temat częstości występowania ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych – informacje zaprezentowano zarówno dla chorych leczonych niraparybem ogółem, jak i pacjentek otrzymujących dawkę zindywidualizowaną i stałą.

Tabela 41. Ocena bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane; NIR vs PBO; badanie *PRIMA*.

Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	n (%)				NIR ogółem vs PBO		NIR ISD vs PBO	
	NIR ogółem (N = 484)	NIR ISD (N = 169)	NIR FSD (N = 315)	PBO (N = 244)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Jakiegokolwiek	156 (32,2%)	45 (26,6%) [^]	111 (35,2%) [^]	32 (13,1%)	2,46 (1,74; 3,48) p < 0,0001	0,19 (0,13; 0,25) NNH = 6 (4; 8) p < 0,0001	2,03 (1,35; 3,05) p = 0,0007	0,14 (0,06; 0,21) NNH = 8 (5; 18) p = 0,0008
≥ 3 stopnia nasilenia	118 (24,4%)	bd.	bd.	6 (2,5%)	9,91 (4,43; 22,19) p < 0,0001	0,22 (0,18; 0,26) NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001	-	-
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u> [^]	87 (18,0%)	22 (13,0%)	65 (20,6%)	0 (0%)	88,40 (5,51; 1418,51) p = 0,0016	0,18 (0,15; 0,21) NNH = 6 (5; 7) p < 0,0001	64,85 (3,96; 1061,80) p = 0,0034	0,13 (0,08; 0,18) NNH = 8 (6; 13) p < 0,0001

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Ciężkie (serious) AEs	n (%)				NIR ogółem vs PBO		NIR ISD vs PBO	
	NIR ogółem (N = 484)	NIR ISD (N = 169)	NIR FSD (N = 315)	PBO (N = 244)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Trombocytopenia [^]	59 (12,2%)	7 (4,1%)	52 (16,5%)	0 (0%)	60,11 (3,73; 968,18) p = 0,0039	0,12 (0,09; 0,15) NNH = 9 (7; 11) p < 0,0001	21,62 (1,24; 375,98) p = 0,0349	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 25 (14; 100) p = 0,0097
Niedokrwistość [^]	27 (5,6%)	14 (8,3%)	13 (4,1%)	0 (0%)	27,78 (1,70; 453,55) p = 0,0196	0,06 (0,03; 0,08) NNH = 18 (13; 30) p < 0,0001	41,79 (2,51; 695,86) p = 0,0093	0,08 (0,04; 0,13) NNH = 13 (8; 25) p = 0,0001
<u>Zaburzenia żołądka i jelit[^]</u>	24 (5,0%)	9 (5,3%)	15 (4,8%)	12 (4,9%)	1,01 (0,51; 1,98) p = 0,9810	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9809	1,08 (0,47; 2,51) p = 0,8530	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,8540
Niedrożność jelita cienkiego [^]	14 (2,9%)	3 (1,8%)	11 (3,5%)	5 (2,0%)	1,41 (0,51; 3,87) p = 0,5033	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4764	0,87 (0,21; 3,58) p = 0,8427	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8405
<u>Zaburzenia badań laboratoryjnych[^]</u>	23 (4,8%)	5 (3,0%)	18 (5,7%)	0 (0%)	23,74 (1,45; 389,23) p = 0,0265	0,05 (0,03; 0,07) NNH = 22 (15; 37) p < 0,0001	15,85 (0,88; 284,80) p = 0,0608	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0330
Spadek liczby płytek krwi [^]	20 (4,1%)	5 (3,0%)	15 (4,8%)	0 (0%)	20,71 (1,26; 341,00) p = 0,0340	0,04 (0,02; 0,06) NNH = 25 (17; 45) p < 0,0001	15,85 (0,88; 284,80) p = 0,0608	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0330

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z publikacji EPAR 2020.

Biorąc pod uwagę pacjentki z grupy niraparybu bez względu na schemat dawki początkowej istotne różnice w odniesieniu do grupy placebo stwierdzono tak w przypadku jakichkolwiek ciężkich AEs – RR = 2,46 (95% CI: 1,74; 3,48), p < 0,0001, NNH = 6 (95% CI: 4; 8), jak i zdarzeń tego rodzaju w ≥ 3 stopniu nasilenia – RR = 9,91 (95% CI: 4,43; 22,19), p < 0,0001, NNH = 5 (95% CI: 4; 6). Różnice te dla oceny jakichkolwiek ciężkich AEs utrzymały się także w analizie zestawiającej chore otrzymujące zindywidualizowaną dawkę początkową i pacjentki z grupy placebo, RR = 2,03 (95% CI: 1,35; 3,05), p = 0,0007, NNH = 8 (95% CI: 5; 18).

Wśród poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie niraparybu ogółem ryzyko wystąpienia w odniesieniu do placebo było znamienne: o blisko 90 razy większe dla zaburzeń krwi i układu chłonnego, o ponad 60 razy większe dla trombocytopenii oraz ponad 20 razy większe dla zaburzeń badań laboratoryjnych i spadku liczby płytek krwi, co jest zrozumiałe zważywszy na brak aktywnego leczenia w grupie kontrolnej. Niemniej jednak wprowadzenie zindywidualizowanej dawki początkowej sprawiło, że

Zejula (niraparyb)

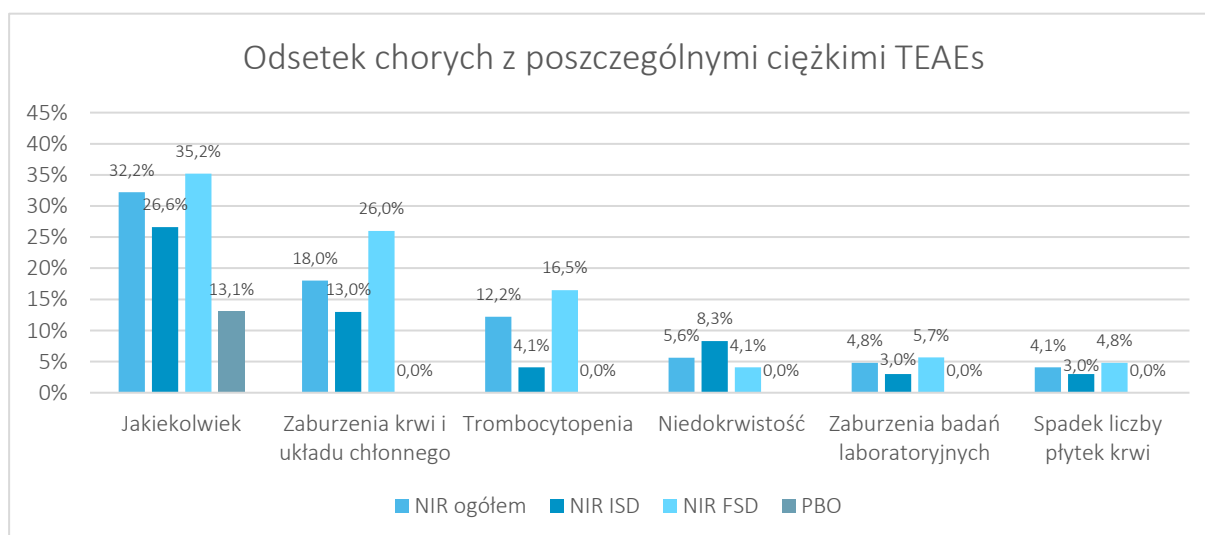
w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ryzyko występowania zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz trombocytopenii w odniesieniu do placebo, choć dalej istotne statystycznie, uległo redukcji odpowiednio do wartości 64,85 i 21,62. Z kolei dla zaburzeń badań laboratoryjnych i spadku liczby płytek krwi zastosowanie ISD sprawiło, że różnice między niraparybem a placebo nie były już znamienne statystycznie. Jedynie w przypadku niedokrwistości odnotowano zwiększenie wartości ryzyka jej wystąpienia dla schematy dawki zindywidualizowanej w porównaniu do schematu ogólnego, odpowiednio RR = 41,79 vs RR = 27,78.

Warto zaznaczyć, że zestawiając ISD z FSD dla wielu analizowanych ciężkich AEs stwierdzono widocznie mniejszą ich częstość w pierwszej grupie pacjentek – dla jakichkolwiek ciężkich AEs wartości te wyniosły odpowiednio 26,6% vs 35,2%, dla zaburzeń krwi i układu chłonnego 13,0% vs 20,6% czy dla trombocytopenii 4,1% vs 16,5%. Jedynie w przypadku niedokrwistości obserwowano odwrotny trend, gdyż wartości te wyniosły 8,3% w grupie niraparybu w zindywidualizowanej dawce początkowej i 4,1% dla dawki stałej.

Na poniższym wykresie przedstawiono graficznie odsetki chorych z danych grup z poszczególnymi ciężkimi AEs, dla których odnotowano istotne różnice między grupą niraparybu bez względu na schemat dawki początkowej, a grupą kontrolną.

Wykres 5. Odsetek chorych z poszczególnymi ciężkimi TEAEs; NIR vs PBO; badanie PRIMA.



5.5.3 TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia

W tabeli poniżej zamieszczono informacje na temat TEAEs prowadzących do zakończenia leczenia – dane zaprezentowano zarówno dla chorych leczonych niraparybem ogółem, jak i pacjentek otrzymujących dawkę zindywidualizowaną i stałą.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, w których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 42. Ocena bezpieczeństwa – TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia; NIR vs PBO; badanie PRIMA.

AEs prowadzące do zakończenia leczenia	n (%)				NIR ogółem vs PBO		NIR ISD vs PBO	
	NIR ogółem (N = 484)	NIR ISD (N = 169)	NIR FSD (N = 315)	PBO (N = 244)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Jakiegokolwiek	58 (12,0%)	23 (13,6%) [^]	35 (11,1%) [^]	6 (2,5%)	4,87 (2,13; 11,13) p = 0,0002	0,10 (0,06; 0,13) NNH = 11 (8; 17) p < 0,0001	5,53 (2,30; 13,30) p = 0,0001	0,11 (0,06; 0,17) NNH = 9 (6; 18) p < 0,0001
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego[^]</u>	27 (5,6%)	9 (5,3%)	18 (5,7%)	0 (0%)	27,78 (1,70; 453,55) p = 0,0196	0,06 (0,03; 0,08) NNH = 18 (13; 30) p < 0,0001	27,38 (1,60; 467,30) p = 0,0222	0,05 (0,02; 0,09) NNH = 19 (12; 55) p = 0,0029
Trombocytopenia [^]	18 (3,7%)	4 (2,4%)	14 (4,4%)	0 (0%)	18,69 (1,13; 308,84) p = 0,0407	0,04 (0,02; 0,06) NNH = 27 (19; 52) p < 0,0001	12,97 (0,70; 239,34) p = 0,0849	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0612
Niedokrwistość [^]	9 (1,9%)	5 (3,0%)	4 (1,3%)	0 (0%)	9,60 (0,56; 164,22) p = 0,1185	0,02 (0,01; 0,03) p = 0,0072	15,85 (0,88; 284,80) p = 0,0608	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0330
Neutropenia [^]	6 (1,2%)	2 (1,2%)	4 (1,3%)	0 (0%)	6,57 (0,37; 116,09) p = 0,1991	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0377	7,21 (0,35; 149,15) p = 0,2014	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2211
<u>Zaburzenia żołądka i jelit[^]</u>	9 (1,9%)	4 (2,4%)	5 (1,6%)	1 (0,4%)	4,54 (0,58; 35,61) p = 0,1502	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0494	5,78 (0,65; 51,22) p = 0,1153	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1142
Nudności [^]	6 (1,2%)	4 (2,4%)	2 (0,6%)	0 (0%)	6,57 (0,37; 116,09) p = 0,1991	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0377	12,97 (0,70; 239,34) p = 0,0849	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0612
<u>Zaburzenia badań laboratoryjnych[^]</u>	10 (2,1%)	4 (2,4%)	6 (1,9%)	0 (0%)	10,61 (0,62; 180,28) p = 0,1023	0,02 (0,01; 0,03) p = 0,0042	12,97 (0,70; 239,34) p = 0,0849	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0612
Spadek liczby płytek krwi [^]	3 (0,6%)	1 (0,6%)	2 (0,6%)	0 (0%)	3,54 (0,18; 68,18) p = 0,4029	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1970	4,32 (0,18; 105,50) p = 0,3691	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4440
Spadek liczby neutrofilów [^]	3 (0,6%)	1 (0,6%)	2 (0,6%)	0 (0%)	3,54 (0,18; 68,18) p = 0,4029	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1970	4,32 (0,18; 105,50) p = 0,3691	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4440
<u>Zaburzenia ogólne i stany</u>	8 (1,7%)	3 (1,8%)	5 (1,6%)	1 (0,4%)	4,03 (0,51; 32,06) p = 0,1874	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0797	4,33 (0,45; 41,29) p = 0,2026	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2124

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

AEs prowadzące do zakończenia leczenia	n (%)				NIR ogółem vs PBO		NIR ISD vs PBO	
	NIR ogółem (N = 484)	NIR ISD (N = 169)	NIR FSD (N = 315)	PBO (N = 244)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
<u>w miejscu podania[^]</u>								
Zmęczenie [^]	4 (0,8%)	1 (0,6%)	3 (1,0%)	0 (0%)	4,55 (0,25; 84,10) p = 0,3090	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1135	4,32 (0,18; 105,50) p = 0,3691	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4440
Zaburzenia układu nerwowego [^]	5 (1,0%)	2 (1,2%)	3 (1,0%)	0 (0%)	5,56 (0,31; 100,08) p = 0,2450	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0654	7,21 (0,35; 149,15) p = 0,2014	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2211
Zawroty głowy (<i>dizziness</i>) [^]	3 (0,6%)	0 (0%)	3 (1,0%)	0 (0%)	3,54 (0,18; 68,18) p = 0,4029	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1970	1,44 (0,03; 72,28) p = 0,8548	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane z publikacji *EPAR 2020*.

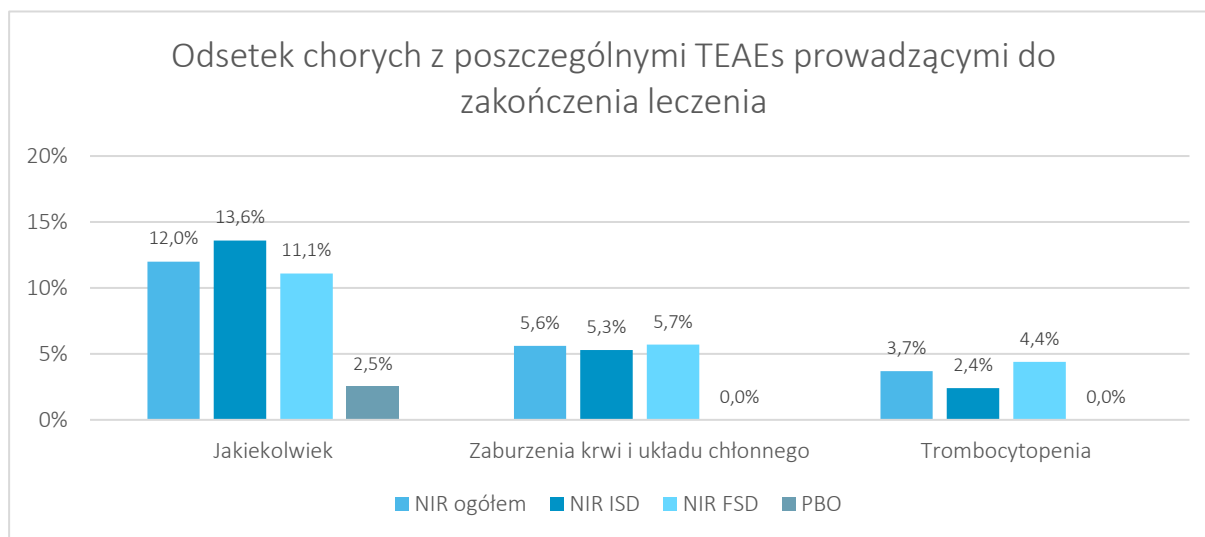
W analizie zestawiającej niraparyb bez względu na schemat dawki początkowej z placebo istotnie większe ryzyko w pierwszej grupie pacjentek stwierdzono w przypadku jakichkolwiek AEs, zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz trombocytopenii, które prowadziły do zakończenia leczenia (jest to zrozumiałe, biorąc pod uwagę brak aktywnego leczenia w grupie kontrolnej). Wartość obliczonego dla nich ryzyka względnego mieściła się w zakresie 4,87-27,78. Podobne wyniki względem grupy kontrolnej odnotowano także dla chorych z dawką zindywidualizowaną dla jakichkolwiek AEs (RR = 5,53 [95% CI: 2,30; 13,30], p = 0,0001, NNH = 9 [95% CI: 6; 18]) i zaburzeń krwi i układu chłonnego (RR = 27,38 [95% CI: 1,60; 467,30], p = 0,0222, NNH = 19 [95% CI: 12; 55]). Natomiast w przypadku oceny ryzyka trombocytopenii prowadzącej do zakończenia leczenia wprowadzenie schematu ISD skutkowało brakiem istotnych różnic między niraparybem a grupą kontrolną. W przypadku pozostałych AEs prowadzących do zakończenia terapii nie stwierdzono istotnych różnic zarówno dla grupy NIR ogółem, jak i NIR ISD w zestawieniu z PBO.

Ogółem częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia były porównywalne między schematami zindywidualizowanej i stałej dawki początkowej niraparybu. Kolejny wykres prezentuje graficznie odsetki chorych z danych grup z poszczególnymi AEs prowadzącymi do zakończenia leczenia, dla których odnotowano istotne różnice między grupą niraparybu bez względu na schemat dawki początkowej, a grupą kontrolną.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykres 6. Odsetek chorych z poszczególnymi TEAEs prowadzącymi do zakończenia leczenia; NIR vs PBO; badanie *PRIMA*.



W głównej publikacji do badania *PRIMA* także odnaleziono informacje na temat mielosupresyjnych zdarzeń niepożądanych, które prowadziły do zakończenia leczenia, ale odsetki pacjentów z poszczególnymi takimi AEs odbiegały nieco od wartości podanych w tabeli wyżej, dlatego dane te zaprezentowano dodatkowo.

Nie stwierdzono żadnego przypadku pancytopenii, z powodu której u pacjentki było konieczne zakończenie leczenia. Istotne różnice odnotowano tylko dla trombocytopenii prowadzącej do zakończenia terapii (podobnie jak w tabeli wyżej), której ryzyko występowania było prawie 22 razy większe podczas terapii niraparybem w porównaniu do placebo, RR = 21,72 (95% CI: 1,32; 357,08), p = 0,0312, NNH = 24 (95% CI: 16; 42).

Tabela 43. Ocena bezpieczeństwa – mielosupresyjne AEs prowadzące do zakończenia terapii; NIR vs PBO; badanie *PRIMA*.

AEs	n (%)		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	NIR (N = 484)	PBO (N = 244)		
Trombocytopenia [^]	21 (4,3%)	0 (0%)	21,72 (1,32; 357,08) p = 0,0312	0,04 (0,02; 0,06) NNH = 24 (16; 42) p < 0,0001
Neutropenia [^]	9 (1,9%)	0 (0%)	9,60 (0,56; 164,22) p = 0,1185	0,02 (0,01; 0,03) p = 0,0072
Leukopenia [^]	10 (2,1%)	0 (0%)	10,61 (0,62; 180,28) p = 0,1023	0,02 (0,01; 0,03) p = 0,0042
Niedokrwistość	9 (1,9%)	0 (0%)	9,60 (0,56; 164,22) p = 0,1185	0,02 (0,01; 0,03) p = 0,0072

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

AEs	n (%)		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
	NIR (N = 484)	PBO (N = 244)		
Pancytopenia	0 (0%)	0 (0%)	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ termin zgrupowany.

5.5.4 AEs prowadzące do redukcji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono informacje na temat liczby i odsetka chorych, u których konieczna była redukcja dawki lub tymczasowe przerwanie leczenia, wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Dane zaprezentowano zarówno dla chorych leczonych niraparybem ogółem, jak i pacjentek otrzymujących dawkę zindywidualizowaną i stałą.

Tabela 44. Ocena bezpieczeństwa – redukcja dawki lub tymczasowe przerwanie leczenia z powodu AEs; NIR vs PBO; badanie PRIMA.

AEs prowadzące do:	n (%)				NIR ogółem vs PBO		NIR ISD vs PBO	
	NIR ogółem (N = 484)	NIR ISD (N = 169)	NIR FSD (N = 315)	PBO (N = 244)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Redukcji dawki [^]	342 (70,7%) ^{^^}	105 (62,1%)	237 (75,2%)	19 (7,8%) ^{^^}	9,07 (5,87; 14,03) p < 0,0001	0,63 (0,58; 0,68) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001	7,98 (5,10; 12,48) p < 0,0001	0,54 (0,46; 0,62) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
Tymczasowego przerwania leczenia ^{**}	376 (77,7%) ^{^^^}	116 (68,6%)	260 (82,5%)	39 (16,0%) ^{^^^}	4,86 (3,63; 6,51) p < 0,0001	0,62 (0,56; 0,68) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001	4,29 (3,16; 5,83) p < 0,0001	0,53 (0,44; 0,61) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** planowane tymczasowe przerwanie leczenia mogło nastąpić po wystąpieniu AEs 3 lub 3 stopnia nasilenia lub niehematologicznych zdarzeń niepożądanych, które w ocenie badacza mogły być związane z prowadzonym leczeniem;

[^] dane z publikacji EPAR 2020;

^{^^} w publikacji González-Martín 2019 podano następujące dane dla grupy NIR ogółem i PBO: 343 (70,9%) i 20 (8,2%) – obliczony RR i NNH przez autorów niniejszego raportu wyniósł odpowiednio 8,65 (95% CI: 5,66; 13,21), p < 0,0001 i 2 (95% CI: 2;2); w tabeli zaprezentowano dane z publikacji EPAR 2020, aby zapewnić możliwość zestawienia danych dla chorych leczonych niraparybem ogółem, jak i pacjentek otrzymujących dawkę zindywidualizowaną i stałą;

^{^^^} w publikacji González-Martín 2019 podano następujące dane dla grupy NIR ogółem i PBO: 385 (79,5%) i 44 (18,0%) – obliczony RR i NNH przez autorów niniejszego raportu wyniósł odpowiednio 4,41 (95% CI: 3,36; 5,79), p < 0,0001 i 2 (95% CI: 2;2); biorąc pod uwagę informacje z dokumentu EPAR 2020 są to dane przedstawiające tymczasowe przerwanie leczenia ogółem, a nie tylko z powodu AEs, dlatego w tabeli zaprezentowano dane z publikacji EPAR 2020 – zapewniło to też możliwość zestawienia danych dla chorych leczonych niraparybem ogółem, jak i pacjentek otrzymujących dawkę zindywidualizowaną i stałą.

Zarówno dla niraparybu ogółem, jak i stosowanego w schemacie zindywidualizowanej dawki początkowej ryzyko wystąpienia redukcji dawki terapii z powodu AEs było istotnie, odpowiednio o ponad 9 razy i prawie 8 razy w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio RR = 9,07 (95% CI: 5,87; 14,03), p < 0,0001, NNH = 2 (95% CI: 2; 2) i RR = 7,98 (95% CI: 5,10; 12,48), p < 0,0001, NNH = 2 (2; 3). Podobnie

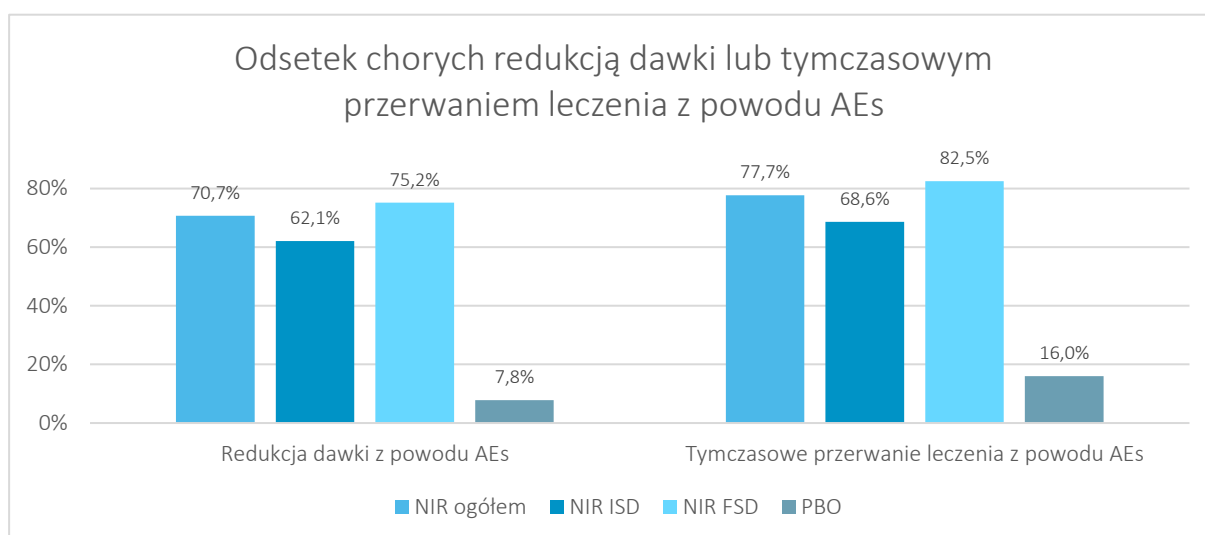
Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

było dla oceny tymczasowego przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – odnotowane wartości RR były istotne i wyniosły odpowiednio 4,86 i 4,29.

Warto zaznaczyć, że w grupie pacjentek przyjmujących niraparyb w indywidualnie dopasowanej dawce początkowej odsetki redukcji dawki (62,1%) i tymczasowego przerwania leczenia (68,6%) z powodu AEs były widocznie mniejsze niż w grupie NIR ogółem (odpowiednio 70,7% i 77,7%) i niraparybu ze stałą dawką początkową (75,2% i 82,5%). Na wykresie poniżej zestawiono graficznie odsetki chorych z danych grup, u których konieczne było zastosowanie redukcji dawki lub tymczasowe przerwania leczenia, wynikające z AEs.

Wykres 7. Odsetek chorych z poszczególnymi TEAEs prowadzącymi do zakończenia leczenia; NIR vs PBO; badanie *PRIMA*.



Ponadto w publikacji *EPAR 2020* odnaleziono informacje na temat redukcji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia w podgrupie chorych z wyjściową masą ciała < 77 kg lub początkową liczbą płytek krwi < 150 000/mm³. Zamieszczono je w następnym tabeli (dane dotyczą daty odciążenia danych: 17 listopada 2019 r.).

Tabela 45. Ocena bezpieczeństwa – redukcja dawki lub tymczasowe przerwanie leczenia w podgrupie chorych z wyjściową masą ciała < 77 kg lub początkową liczbą płytek krwi < 150 000/mm³; NIR vs PBO; badanie *PRIMA*.

Modyfikacja leczenia	n (%)	
	NIR FSD, dawka początkowa 300 mg, (N = 244)	NIR ISD, dawka początkowa 200 mg (N = 122)
Tymczasowe przerwanie leczenia	212 (87,2%)	83 (68,0%)
Redukcja dawki	204 (84,0%)	73 (59,8%)

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wśród pacjentek z wyjściową masą ciała < 77 kg lub początkową liczbą płytek krwi < 150 000/mm³, które otrzymały dawkę zindywidualizowaną niraparybu w porównaniu do chorych leczonych stałą dawką początkową tego leku mniejsza była częstość tymczasowego przerwania leczenia (68,0% vs 87,2%), jak i redukcji dawki (59,8% vs 84,0%).

5.5.5 Poszczególne AEs występujące w trakcie leczenia (TEAEs)

W tabeli poniżej zebrano dane na temat poszczególnych TEAEs (z ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*) występujących u $\geq 10\%$ chorych (od tej zasady wyjątek mogą stanowić niektóre zaprezentowane wyniki z publikacji *EPAR 2020*). Zamieszczono informacje na temat zdarzeń niepożądanych zarówno niezależnie od stosowanego schematu dawki początkowej, jak i w grupie chorych z dawką stałą i zindywidualizowaną.

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne TEAEs; NIR vs PBO; badanie PRIMA.

TEAEs#	NIR ogółem (N = 484)	n (%)			NIR ogółem vs PBO		NIR ISD vs PBO	
		NIR ISD (N = 169)^	NIR FSD (N = 315)^	PBO (N = 244)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Bez względu na stopień nasilenia								
Jakiegokolwiek^ ($\geq 10\%$ w którejkolwiek z grup^^)	472 (97,5%)	162 (95,9%)	310 (98,4%)	208 (85,2%)	1,14 (1,08; 1,21) p < 0,0001	0,12 (0,08; 0,17) NNH = 9 (6; 14) p < 0,0001	1,12 (1,06; 1,20) p = 0,0002	0,11 (0,05; 0,16) NNH = 10 (7; 20) p = 0,0001
Niedokrwistość	307 (63,4%)	84 (49,7%)	223 (70,8%)	43 (17,6%)	3,60 (2,72; 4,76) p < 0,0001	0,46 (0,39; 0,52) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001	2,82 (2,07; 3,85) p < 0,0001	0,32 (0,23; 0,41) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Nudności	278 (57,4%)	90 (53,3%)	188 (59,7%)	67 (27,5%)	2,09 (1,68; 2,60) p < 0,0001	0,30 (0,23; 0,37) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001	1,94 (1,51; 2,49) p < 0,0001	0,26 (0,16; 0,35) NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001
Trombocytopenia	222 (45,9%)	57 (33,7%)	165 (52,4%)	9 (3,7%)	12,44 (6,50; 23,78) p < 0,0001	0,42 (0,37; 0,47) NNH = 3 (3; 3) p < 0,0001	9,14 (4,66; 17,96) p < 0,0001	0,30 (0,23; 0,38) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Zaparcia	189 (39,0%)	53 (31,4%)	136 (43,2%)	46 (18,9%)	2,07 (1,56; 2,75) p < 0,0001	0,20 (0,14; 0,27) NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001	1,66 (1,18; 2,34) p = 0,0036	0,13 (0,04; 0,21) NNH = 8 (5; 26) p = 0,0041
Zmęczenie	168 (34,7%)	56 (33,1%)	112 (35,6%)	72 (29,5%)	1,18 (0,94; 1,48) p = 0,1650	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1523	1,12 (0,84; 1,50) p = 0,4315	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,4354
Spadek liczby płytek krwi	133 (27,5%)	38 (22,5%)	95 (30,2%)	3 (1,2%)	22,35 (7,19; 69,46) p < 0,0001	0,26 (0,22; 0,30) NNH = 4 (4; 5) p < 0,0001	18,29 (5,74; 58,27) p < 0,0001	0,21 (0,15; 0,28) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Neutropenia	128 (26,4%)	41 (24,3%)	87 (27,6%)	16 (6,6%)	4,03 (2,45; 6,63) p < 0,0001	0,20 (0,15; 0,25) NNH = 6 (5; 7) p < 0,0001	3,70 (2,15; 6,37) p < 0,0001	0,18 (0,11; 0,25) NNH = 6 (5; 10) p < 0,0001

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

TEAEs#	n (%)			PBO (N = 244)	NIR ogółem vs PBO		NIR ISD vs PBO	
	NIR ogółem (N = 484)	NIR ISD (N = 169)^	NIR FSD (N = 315)^		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Ból głowy	126 (26,0%)	37 (21,9%)	89 (28,3%)	36 (14,8%)	1,76 (1,26; 2,47) p = 0,0010	0,11 (0,05; 0,17) NNH = 9 (6; 19) p = 0,0002	1,48 (0,98; 2,25) p = 0,0622	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,0677
Bezsenna	119 (24,6%)	35 (20,7%)	84 (26,7%)	35 (14,3%)	1,71 (1,22; 2,42) p = 0,0021	0,10 (0,04; 0,16) NNH = 10 (7; 23) p = 0,0006	1,44 (0,94; 2,21) p = 0,0907	0,06 (-0,01; 0,14) p = 0,0974
Wymioty	108 (22,3%)	28 (16,6%)	80 (25,4%)	29 (11,9%)	1,88 (1,28; 2,75) p = 0,0012	0,10 (0,05; 0,16) NNH = 10 (7; 21) p = 0,0002	1,39 (0,86; 2,25) p = 0,1757	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1848
Ból brzucha	106 (21,9%)	30 (17,8%)	76 (24,1%)	75 (30,7%)	0,71 (0,55; 0,92) p = 0,0085	-0,09 (-0,16; -0,02) NNT = 12 (7; 51) p = 0,0116	0,58 (0,40; 0,84) p = 0,0041	-0,13 (-0,21; -0,05) NNT = 8 (5; 21) p = 0,0018
Zmniejszenie łaknienia	92 (19,0%)	32 (18,9%)	60 (19,0%)	20 (8,2%)	2,32 (1,47; 3,67) p = 0,0003	0,11 (0,06; 0,16) NNH = 10 (7; 17) p < 0,0001	2,31 (1,37; 3,90) p = 0,0017	0,11 (0,04; 0,18) NNH = 10 (6; 26) p = 0,0021
Biegunka	91 (18,8%)	23 (13,6%)	68 (21,6%)	55 (22,5%)	0,83 (0,62; 1,12) p = 0,2317	-0,04 (-0,10; 0,03) p = 0,2442	0,60 (0,39; 0,94) p = 0,0264	-0,09 (-0,16; -0,02) NNT = 12 (7; 64) p = 0,0174
Duszność	88 (18,2%)	27 (16,0%)	61 (19,4%)	30 (12,3%)	1,48 (1,01; 2,17) p = 0,0463	0,06 (0,01; 0,11) NNH = 17 (9; 192) p = 0,0315	1,30 (0,80; 2,10) p = 0,2864	0,04 (-0,03; 0,11) p = 0,2951
Ból stawów	85 (17,6%)	29 (17,2%)	56 (17,8%)	47 (19,3%)	0,91 (0,66; 1,26) p = 0,5730	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5785	0,89 (0,59; 1,35) p = 0,5889	-0,02 (-0,10; 0,05) p = 0,5845

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

TEAEs#	n (%)			PBO (N = 244)	NIR ogółem vs PBO		NIR ISD vs PBO	
	NIR ogółem (N = 484)	NIR ISD (N = 169)^	NIR FSD (N = 315)^		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Spadek liczby neutrofilów	82 (16,9%)	21 (12,4%)	61 (19,4%)	5 (2,0%)	8,27 (3,40; 20,13) p < 0,0001	0,15 (0,11; 0,19) NNH = 7 (6; 10) p < 0,0001	6,06 (2,33; 15,76) p = 0,0002	0,10 (0,05; 0,16) NNH = 10 (7; 20) p = 0,0001
Nadciśnienie tętnicze	82 (16,9%)	27 (16,0%)	55 (17,5%)	17 (7,0%)	2,43 (1,48; 4,01) p = 0,0005	0,10 (0,05; 0,15) NNH = 11 (7; 19) p < 0,0001	2,29 (1,29; 4,07) p = 0,0046	0,09 (0,03; 0,15) NNH = 12 (7; 39) p = 0,0057
Astenia	78 (16,1%)	26 (15,4%)	52 (16,5%)	31 (12,7%)	1,27 (0,86; 1,87) p = 0,2280	0,03 (-0,02; 0,09) p = 0,2080	1,21 (0,75; 1,96) p = 0,4373	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4439
Spadek liczby białych krwinek	74 (15,3%)	bd.	bd.	8 (3,3%)	4,66 (2,29; 9,51) p < 0,0001	0,12 (0,08; 0,16) NNH = 9 (7; 13) p < 0,0001	-	-
Kaszel	74 (15,3%)	22 (13,0%)	52 (16,5%)	35 (14,3%)	1,07 (0,74; 1,55) p = 0,7364	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,7336	0,91 (0,55; 1,49) p = 0,7013	-0,01 (-0,08; 0,05) p = 0,6986
Zawroty głowy	71 (14,7%)	18 (10,7%)	53 (16,8%)	26 (10,7%)	1,38 (0,90; 2,10) p = 0,1377	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1151	1,00 (0,57; 1,76) p = 0,9987	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9987
Ból pleców	64 (13,2%)	17 (10,1%)	47 (14,9%)	24 (9,8%)	1,34 (0,86; 2,09) p = 0,1906	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1669	1,02 (0,57; 1,84) p = 0,9406	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9407
Leukopenia	57 (11,8%)			13 (5,3%)	2,21 (1,23; 3,96) p = 0,0076	0,06 (0,02; 0,10) NNH = 16 (10; 42) p = 0,0017	-	-
Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	55 (11,4%)	bd.	bd.	10 (4,1%)	2,77 (1,44; 5,34) p = 0,0023	0,07 (0,03; 0,11) NNH = 14 (10; 29) p = 0,0002	-	-
Uderzenia gorąca (<i>hot flush</i>)	54 (11,2%)			20 (8,2%)	1,36 (0,83; 2,22) p = 0,2169	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1913	-	-

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

TEAEs#	n (%)				NIR ogółem vs PBO		NIR ISD vs PBO	
	NIR ogółem (N = 484)	NIR ISD (N = 169)^	NIR FSD (N = 315)^	PBO (N = 244)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Wirusowe zakażenia górných dróg odde- chowych	49 (10,1%)	16 (9,5%)	33 (10,5%)	25 (10,2%)	0,99 (0,63; 1,56) p = 0,9590	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9591	0,92 (0,51; 1,68) p = 0,7950	-0,01 (-0,07; 0,05) p = 0,7935
Wzdęcia brzucha	32 (6,6%)	bd.	bd.	30 (12,3%)	0,54 (0,33; 0,86) p = 0,0103	-0,06 (-0,10;- 0,01) NNH = 18 (10; 100) p = 0,0172	-	-
Ból w nadbrzuszu^	41 (8,5%)	10 (5,9%)	31 (9,8%)	22 (9,0%)	0,94 (0,57; 1,54) p = 0,8047	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,8066	0,66 (0,32; 1,35) p = 0,2524	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2296
Nowotwory złośliwe (inne niż MDS/AML)^	4 (1%*)	bd.	bd.	3 (1%*)	0,67 (0,15; 2,98) p = 0,6011	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6217	-	-
Zapalenie płuc^	5 (1%)	bd.	bd.	0 (0%)	5,56 (0,31; 100,08) p = 0,2450	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,0654	-	-
Zdarzenia zakrze- powo-zatorowe	3 (0,6%)	bd.	bd.	1 (0,4%)	1,51 (0,16; 14,46) p = 0,7195	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6988	-	-
≥ 3 stopnia nasilenia (poszczególne TEAEs)								
Jakiegokolwiek^	341 (70,5%)	102 (60,4%)	239 (75,9%)	46 (18,9%)	3,74 (2,86; 4,88) p < 0,0001	0,52 (0,45; 0,58) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001	3,20 (2,40; 4,27) p < 0,0001	0,42 (0,33; 0,50) NNH = 3 (2; 4) p < 0,0001
Niedokrwistość	150 (31,0%)	38 (22,5%)	112 (35,6%)	4 (1,6%)	18,90 (7,09; 50,42) p < 0,0001	0,29 (0,25; 0,34) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001	13,72 (4,99; 37,71) p < 0,0001	0,21 (0,14; 0,27) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Nudności	6 (1,2%)	bd.	bd.	2 (0,8%)	1,51 (0,31; 7,44) p = 0,6107	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5833	-	-

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

TEAEs#	NIR ogółem (N = 484)	n (%)		PBO (N = 244)	NIR ogółem vs PBO		NIR ISD vs PBO	
		NIR ISD (N = 169)^	NIR FSD (N = 315)^		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Trombocytopenia	139 (28,7%)	25 (14,8%)	114 (36,2%)	1 (0,4%)	70,07 (9,86; 497,97) p < 0,0001	0,28 (0,24; 0,32) NNH = 4 (4; 5) p < 0,0001	36,09 (4,94; 263,82) p = 0,0004	0,14 (0,09; 0,20) NNH = 7 (6; 12) p < 0,0001
Zaparcia	1 (0,2%)	bd.	bd.	0 (0%)	1,52 (0,06; 37,06) p = 0,7988	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5896	-	-
Zmęczenie	9 (1,9%)	4 (2,4%)	5 (1,6%)	1 (0,4%)	4,54 (0,58; 35,61) p = 0,1502	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0494	5,78 (0,65; 51,22) p = 0,1153	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1142
Spadek liczby płytek krwi	63 (13,0%)	12 (7,1%)	51 (16,2%)	0 (0%)	64,15 (3,99; 1032,51) p = 0,0033	0,13 (0,10; 0,16) NNH = 8 (7; 11) p < 0,0001	36,03 (2,15; 604,41) p = 0,0127	0,07 (0,03; 0,11) NNH = 15 (10; 32) p = 0,0004
Neutropenia	62 (12,8%)	16 (9,5%)	46 (14,6%)	3 (1,2%)	10,42 (3,30; 32,85) p < 0,0001	0,12 (0,08; 0,15) NNH = 9 (7; 13) p < 0,0001	7,70 (2,28; 26,01) p = 0,0010	0,08 (0,04; 0,13) NNH = 13 (8; 28) p = 0,0005
Ból głowy	2 (0,4%)			0 (0%)	2,53 (0,12; 52,41) p = 0,5493	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3417	-	-
Bezsennaść	4 (0,8%)			1 (0,4%)	2,02 (0,23; 17,94) p = 0,5294	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4727	-	-
Wymioty	4 (0,8%)			2 (0,8%)	1,01 (0,19; 5,47) p = 0,9924	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9924	-	-
Ból brzucha	7 (1,4%)	bd.	bd.	1 (0,4%)	3,53 (0,44; 28,52) p = 0,2369	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1272	-	-
Zmniejszenie tężenia	3 (0,6%)			0 (0%)	3,54 (0,18; 68,18) p = 0,4029	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1970	-	-
Biegunka	3 (0,6%)			1 (0,4%)	1,51 (0,16; 14,46) p = 0,7195	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6988	-	-

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

TEAEs#	NIR ogółem (N = 484)	n (%)		PBO (N = 244)	NIR ogółem vs PBO		NIR ISD vs PBO	
		NIR ISD (N = 169)^	NIR FSD (N = 315)^		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Duszność	2 (0,4%)			2 (0,8%)	0,50 (0,07; 3,56) p = 0,4921	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5297	-	-
Ból stawów	2 (0,4%)			0 (0%)	2,53 (0,12; 52,41) p = 0,5493	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3417	-	-
Spadek liczby neutrofilów	37 (7,6%)	9 (5,3%)	28 (8,9%)	0 (0%)	37,89 (2,34; 614,37) p = 0,0106	0,08 (0,05; 0,10) NNH = 14 (10; 20) p < 0,0001	27,38 (1,60; 467,30) p = 0,0222	0,05 (0,02; 0,09) NNH = 19 (12; 55) p = 0,0029
Nadciśnienie tętnicze	29 (6,0%)	9 (5,3%)	20 (6,3%)	3 (1,2%)	4,87 (1,50; 15,84) p = 0,0084	0,05 (0,02; 0,07) NNH = 21 (14; 45) p = 0,0002	4,33 (1,19; 15,76) p = 0,0261	0,04 (0,00; 0,08) NNH = 25 (13; 228) p = 0,0281
Astenia	4 (0,8%)			2 (0,8%)	1,01 (0,19; 5,47) p = 0,9924	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9924	-	-
Spadek liczby białych krwinek	12 (2,5%)			0 (0%)	12,63 (0,75; 212,41) p = 0,0782	0,02 (0,01; 0,04) p = 0,0014	-	-
Kaszel	0 (0%)			1 (0,4%)	0,17 (0,01; 4,12) p = 0,2747	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4299	-	-
Zawroty głowy	0 (0%)	bd.	bd.	1 (0,4%)	0,17 (0,01; 4,12) p = 0,2747	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4299	-	-
Ból pleców	0 (0%)			0 (0%)	-	-	-	-
Leukopenia	10 (2,1%)			0 (0%)	10,61 (0,62; 180,28) p = 0,1023	0,02 (0,01; 0,03) p = 0,0042	-	-
Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	1 (0,2%)			0 (0%)	1,52 (0,06; 37,06) p = 0,7988	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5896	-	-

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

TEAEs [#]	n (%)			PBO (N = 244)	NIR ogółem vs PBO		NIR ISD vs PBO	
	NIR ogółem (N = 484)	NIR ISD (N = 169) [^]	NIR FSD (N = 315) [^]		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Uderzenia gorąca (<i>hot flush</i>)	1 (0,2%)			0 (0%)	1,52 (0,06; 37,06) p = 0,7988	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5896	-	-
Wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych	0 (0%)			0 (0%)	-	-	-	-
Wzdęcia brzucha	0 (0%)			0 (0%)	-	-	-	-
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe ^{^**}	3 (0,6%)	bd.	bd.	0 (0%)	3,54 (0,18; 68,18) p = 0,4029	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1970	-	-
≥ 3 stopnia nasilenia (kategorie TEAEs[^])								
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	255 (52,7%)	65 (38,5%)	190 (60,3%)	6 (2,5%)	21,43 (9,68; 47,43) p < 0,0001	0,50 (0,45; 0,55) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001	15,64 (6,94; 35,26) p < 0,0001	0,36 (0,28; 0,44) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Zaburzenia badań laboratoryjnych	99 (20,5%)	25 (14,8%)	74 (23,5%)	8 (3,3%)	6,24 (3,09; 12,61) p < 0,0001	0,17 (0,13; 0,21) NNH = 6 (5; 8) p < 0,0001	4,51 (2,09; 9,76) p = 0,0001	0,12 (0,06; 0,17) NNH = 9 (6; 18) p < 0,0001
Zaburzenia naczyniowe	32 (6,6%)	11 (6,5%)	21 (6,7%)	4 (1,6%)	4,03 (1,44; 11,27) p = 0,0078	0,05 (0,02; 0,08) NNH = 21 (13; 45) p = 0,0004	3,97 (1,29; 12,26) p = 0,0165	0,05 (0,01; 0,09) NNH = 21 (12; 122) p = 0,0183
Stany ogólne i w miejscu podania leku	21 (4,3%)	7 (4,1%)	14 (4,4%)	4 (1,6%)	2,65 (0,92; 7,62) p = 0,0714	0,03 (0,00; 0,05) p = 0,0285	2,53 (0,75; 8,50) p = 0,1341	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1492

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** żadne nie zostało uznane za związane z prowadzonym leczeniem;

[^] dane z publikacji *EPAR 2020*;

^{^^} w publikacji *EPAR 2020* to założenie dotyczyło także danych z badania *NOVA*, jak i połączonych danych z prób *PRIMA* i *NOVA*, których tutaj nie zaprezentowano;

[#] w publikacji *EPAR 2020* dostępny był szerszy zakres danych dla hematologicznych TEAEs – w niniejszej tabeli przyjęto jednak, że zaprezentowane zostaną tylko te kategorie tych zdarzeń niepożądanych, które były zgodne ze sposobem prezentacji danych o bezpieczeństwie hematologicznym w publikacji głównej do badania *PRIMA* (*González-Martín 2019*).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Biorąc pod uwagę zestawienie grupy niraparybu ogółem z placebo pod względem TEAEs w jakikolwiek stopniu nasilenia, największe i znamienne różnice między grupami na niekorzyść niraparybu stwierdzono w przypadku spadku liczby płytek krwi (RR = 22,35), trombocytopenii (RR = 12,44), spadku liczby neutrofilów (RR = 8,27), spadku liczby białych krwinek (RR = 4,66), neutropenii (RR = 4,03), niedokrwistości (RR = 3,60) oraz wzrostu stężenia kreatyniny we krwi (RR = 2,77). Istotnie większe ryzyko występowania podczas terapii niraparybem w odniesieniu do grupy kontrolnej odnotowano także dla jakichkolwiek TEAEs, nudności, zaparc, bólu głowy, bezsenności, wymiotów, zmniejszenia łaknienia, duszności, nadciśnienia tętniczego i leukopenii – wartości ryzyka względnego dla tych TEAEs mieściły się w zakresie 1,14-2,43. Z kolei znamienne rzadziej podczas terapii niraparybem odnotowano ból brzucha, RR = 0,71 (95% CI: 0,55; 0,92), $p = 0,0085$, NNT = 12 (95% CI: 7; 51) i wzdęcia brzucha, RR = 0,54 (95% CI: 0,33; 0,86), $p = 0,0103$, NNT = 18 (95% CI: 10; 100). Częstość występowania pozostałych AEs w dowolnym stopniu nasilenia nie różniła się między wyróżnionymi w badaniu grupami. Podobne wnioskowanie dla większości wymienionych wcześniej TEAEs dotyczy także porównania niraparybu stosowanego w zindywidualizowanej dawce początkowej z grupą kontrolną – różnicę stanowi natomiast utrata istotności statystycznej różnic w przypadku ryzyka występowania bólu głowy, bezsenności, wymiotów i duszności oraz pojawienie się znamienności wyników dla oceny biegunki, której ryzyko występowania w grupie NIR ISD było o 40% mniejsze niż w grupie placebo.

Oceniając tylko TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia w zestawieniu NIR ogółem z PBO, istotnie większe ryzyko występowania dotyczyło tylko jakichkolwiek TEAEs (RR = 3,74), niedokrwistości (RR = 18,90), trombocytopenii (RR = 70,07), spadku liczby płytek krwi (RR = 64,15), neutropenii (RR = 10,42), spadku liczby neutrofilów (RR = 37,89) i nadciśnienia tętniczego (RR = 4,87). Różnice w tych zdarzeniach niepożądanych były znamienne także dla porównania pacjentek z zindywidualizowaną dawką początkową i chorych z grupy PBO, z tą różnicą, że wartości obliczonego ryzyka względnego były mniejsze i mieściły się w zakresie 3,20-36,09. Podobne wnioskowanie dała analiza poszczególnych kategorii TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – wartości ryzyka względnego dla zaburzeń krwi i układu chłonnego, zaburzeń laboratoryjnych i zaburzeń naczyniowej były istotne i wynosiły odpowiednio 21,43, 6,24 i 4,03 w porównaniu NIR ogółem i PBO, natomiast dla zestawienia NIR ISD i grupy kontrolnej wyniosły odpowiednio 15,64, 4,51 i 3,97.

Zaznaczyć trzeba, że zestawiając częstości poszczególnych TEAEs, zarówno w jakimkolwiek, jak i w ≥ 3 stopniu nasilenia, można zauważyć, że są one wyraźnie mniejsze w grupie pacjentek otrzymujących dawkę zindywidualizowaną niż wśród chorych stosujących stałą dawkę początkową niraparybu. Jest tak na przykład dla niedokrwistości (odpowiednio 49,7% vs 70,8%), trombocytopenii (33,7% vs 52,4%),

Zejula (niraparyb)

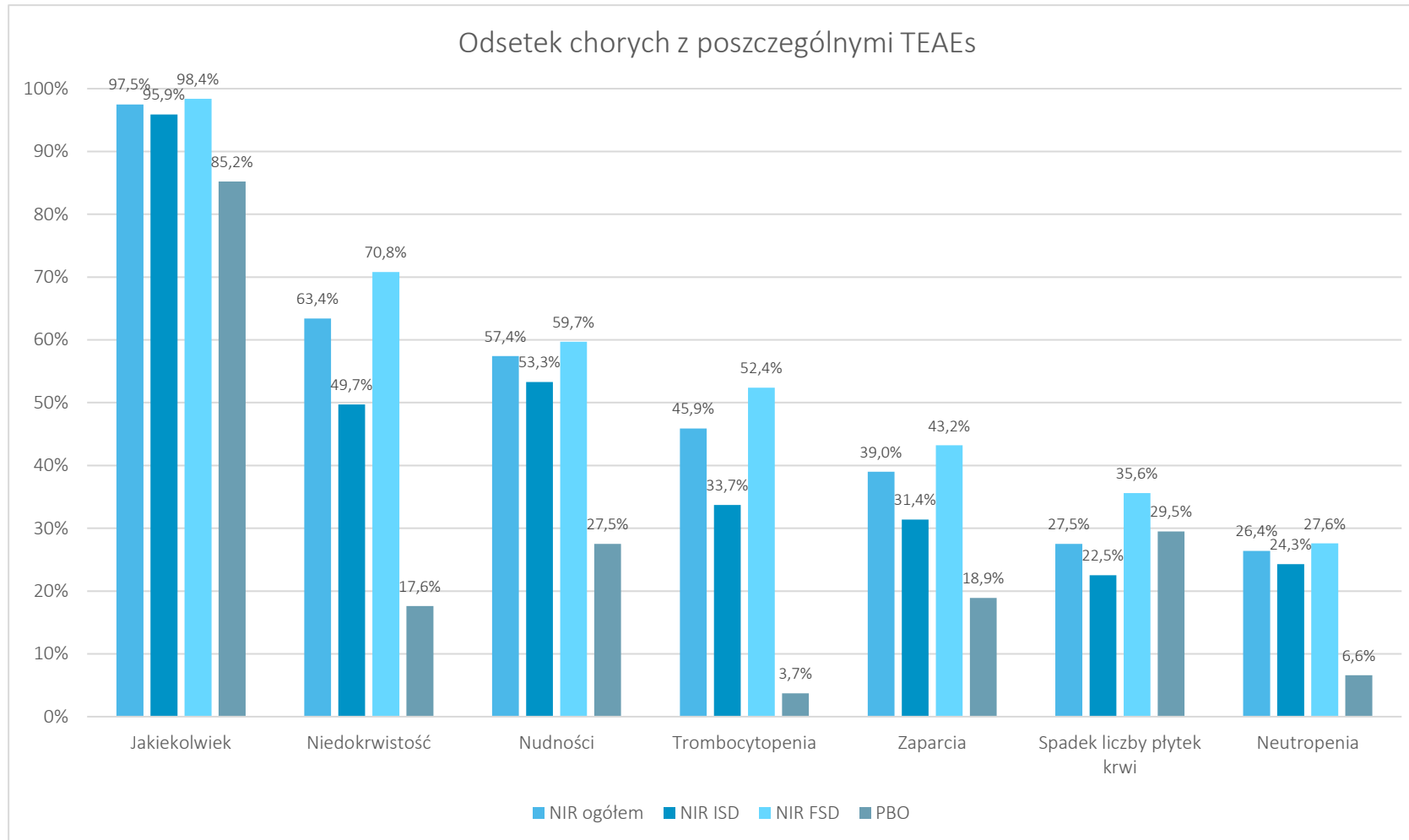
w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

wymiotów (16,6% vs 25,4%), jakichkolwiek TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia (60,4% vs 75,9%), niedokrwistości w ≥ 3 stopniu nasilenia (22,5% vs 35,6%), trombocytopenii w ≥ 3 stopniu nasilenia (14,8% vs 36,2%) czy zaburzeń krwi i układu chłonnego ≥ 3 stopniu nasilenia (38,5% vs 60,3%). Na kolejnych wykresach zaprezentowano graficznie odsetki pacjentek z poszczególnymi TEAEs, dla których odnotowano istotne różnice między grupą niraparybu bez względu na schemat dawki początkowej, a grupą placebo i dla których były dostępne dane dla grup NIR ISD i NIR FSD.

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

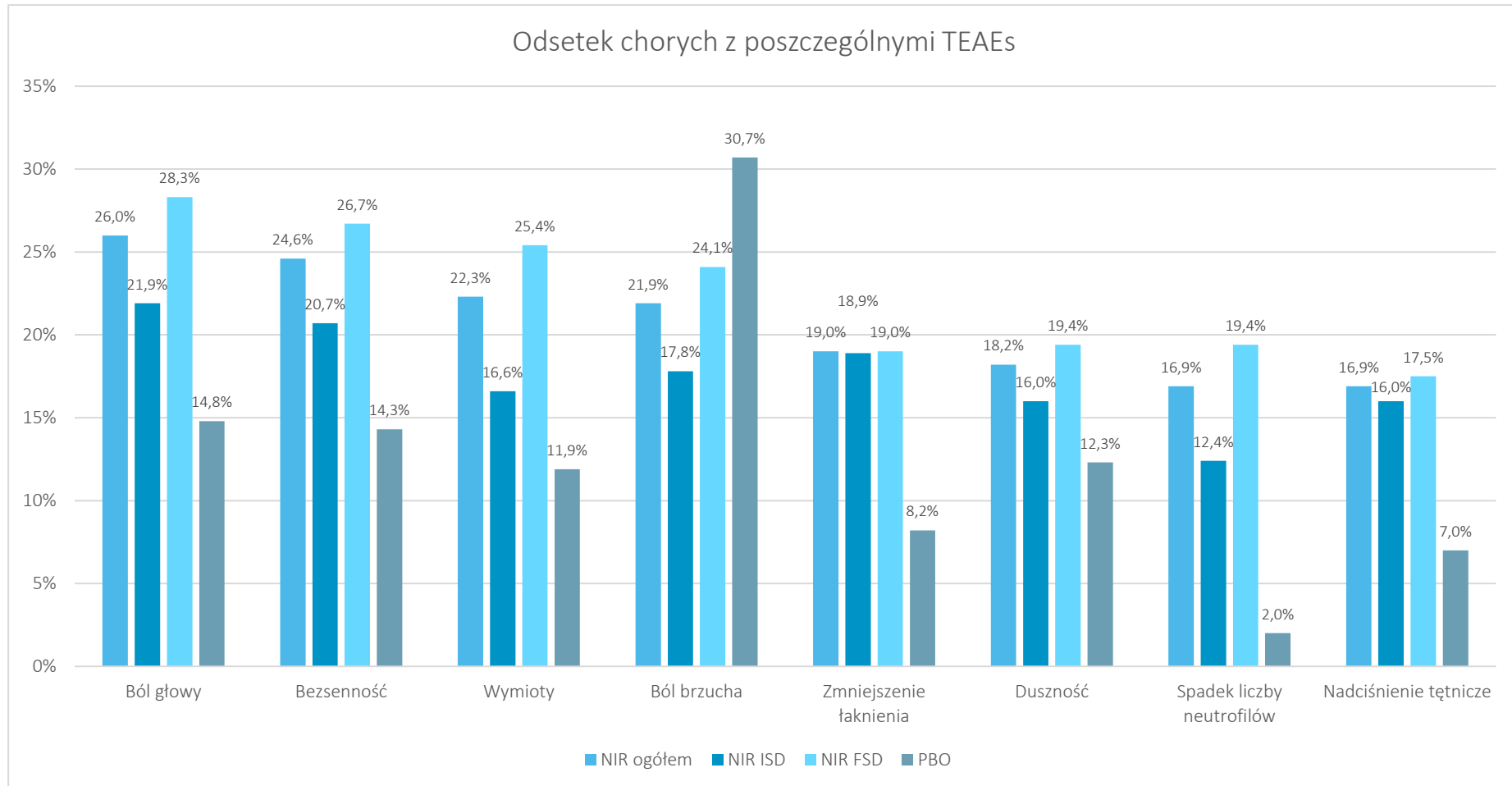
Wykres 8. Odsetek chorych z poszczególnymi TEAEs – jakiegokolwiek, niedokrwistość, nudności, trombocytopenia, zaparcia, spadek liczby płytek krwi, neutropenia; NIR vs PBO; badanie *PRIMA*.



Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

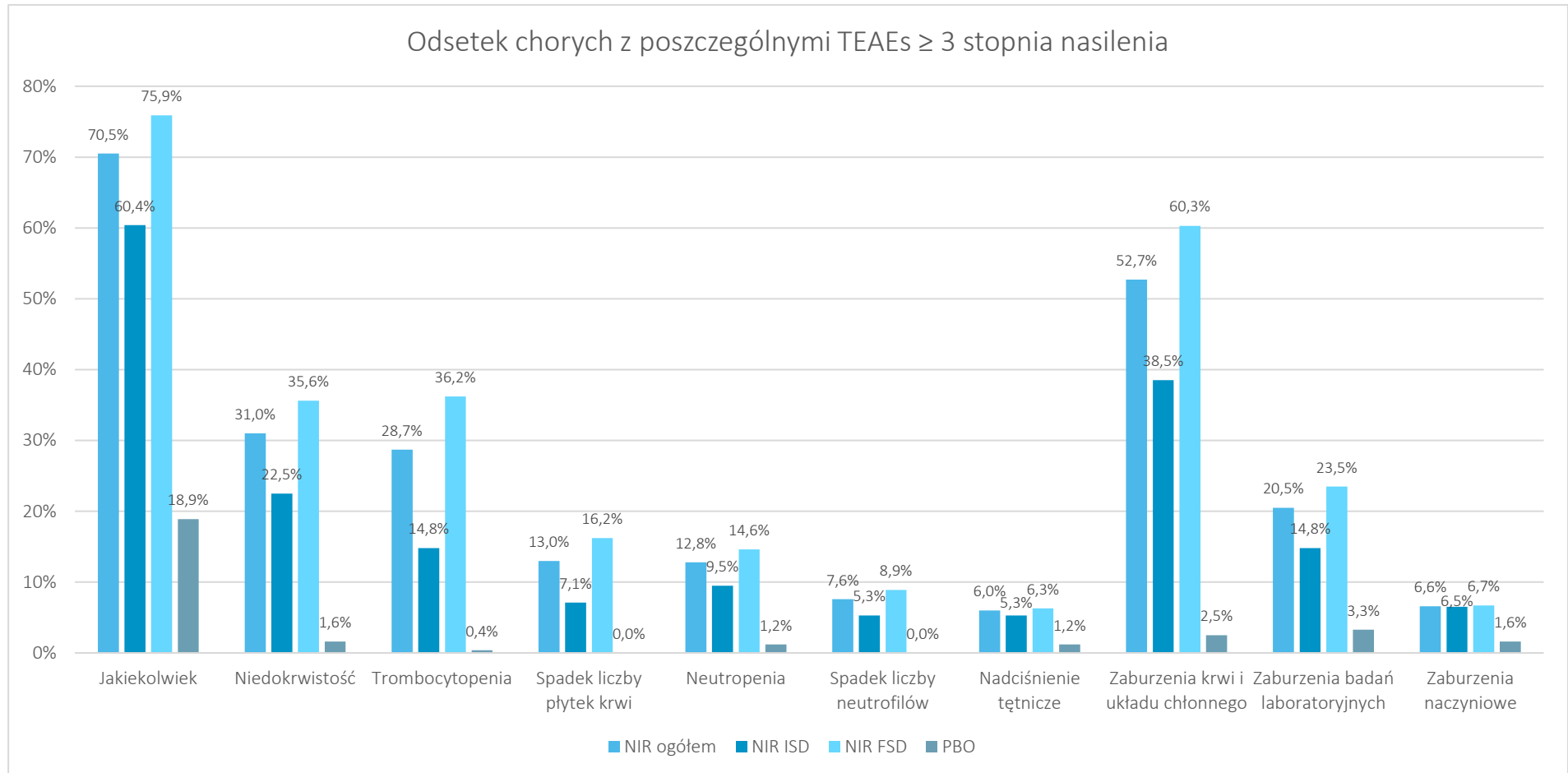
Wykres 9. Odsetek chorych z poszczególnymi TEAEs – ból głowy, bezsenność, wymioty, ból brzucha, zmniejszenie łaknienia, duszność, spadek liczby neutrofilów, nadciśnienie tętnicze; NIR vs PBO; badanie PRIMA.



Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wykres 10. Odsetek chorych z poszczególnymi TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – jakiegokolwiek, niedokrwistość, trombocytopenia, spadek liczby płytek krwi, neutropenia, spadek liczby neutrofilów, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia badań laboratoryjnych i zaburzenia naczyniowe; NIR vs PBO; badanie *PRIMA*.



Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

5.5.5.1 Ocena zdarzeń hematologicznych z podziałem na schemat terapii niraparybem ze stałą dawką początkową i zindywidualizowaną dawką początkową

Dodatkowo w publikacji głównej do badania *PRIMA* odnaleziono informacje na temat częstości hematologicznych zdarzeń niepożądanych w podziale na chore, które otrzymały stałą lub zindywidualizowaną dawkę początkową niraparybu. Podobne informacje prezentuje tabela we wcześniejszym rozdziale (w postaci odsetka chorych z poszczególnymi hematologicznymi AEs w schemacie ISD i FSD, dlatego nie porównywano ponownie różnic między nimi w tym zakresie), ale w następnej tabeli dodatkowo przedstawiono porównanie grup NIR ISD i NIR FSD nie z jedną ogólną grupą placebo, ale dwoma odpowiednio do nich dopasowanymi.

Tabela 47. Ocena bezpieczeństwa – hematologiczne TEAEs w podziale na chore leczone stałą dawką początkową i dawką zindywidualizowaną; NIR vs PBO; badanie *PRIMA*.

AEs	n (%)				NIR FSD vs PBO		NIR ISD vs PBO	
	NIR FSD (N = 315)	PBO dopasowane do NIR FSD (N = 158)	NIR ISD (N = 169)	PBO dopasowane do NIR ISD (N = 86)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Bez względu na stopień nasilenia								
Niedokrwistość	223 (70,8%)	19 (12,0%)	84 (49,7%)	24 (27,9%)	5,89 (3,84; 9,03) p < 0,0001	0,59 (0,52; 0,66) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001	1,78 (1,23; 2,58) p = 0,0024	0,22 (0,10; 0,34) NNH = 5 (3; 11) p = 0,0004
Trombocytopenia	165 (52,4%)	6 (3,8%)	57 (33,7%)	3 (3,5%)	13,79 (6,25; 30,45) p < 0,0001	0,49 (0,42; 0,55) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001	9,67 (3,12; 29,98) p < 0,0001	0,30 (0,22; 0,38) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
Spadek liczby płytek krwi	95 (30,2%)	2 (1,3%)	38 (22,5%)	1 (1,2%)	23,83 (5,95; 95,40) p < 0,0001	0,29 (0,24; 0,34) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001	19,34 (2,70; 138,46) p = 0,0032	0,21 (0,15; 0,28) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Neutropenia	87 (27,6%)	10 (6,3%)	41 (24,3%)	6 (7,0%)	4,36 (2,33; 8,16) p < 0,0001	0,21 (0,15; 0,28) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001	3,48 (1,54; 7,87) p = 0,0028	0,17 (0,09; 0,26) NNH = 6 (4; 12) p < 0,0001
Spadek liczby neutrofilów	61 (19,4%)	3 (1,9%)	21 (12,4%)	2 (2,3%)	10,20 (3,25; 31,99) p < 0,0001	0,17 (0,13; 0,22) NNH = 6 (5; 8) p < 0,0001	5,34 (1,28; 22,26) p = 0,0213	0,10 (0,04; 0,16) NNH = 10 (7; 24) p = 0,0008

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

AEs	n (%)				NIR FSD vs PBO		NIR ISD vs PBO	
	NIR FSD (N = 315)	PBO dopasowane do NIR FSD (N = 158)	NIR ISD (N = 169)	PBO dopasowane do NIR ISD (N = 86)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Spadek stężenia hemoglobiny	4 (1,3%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	4,53 (0,25; 83,59) p = 0,3099	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1128	1,54 (0,06; 37,30) p = 0,7922	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5845
Gorączka neutropeniczna	3 (1,0%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	3,52 (0,18; 67,77) p = 0,4040	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1965	1,54 (0,06; 37,30) p = 0,7922	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5845
Zespół mielodysplastyczny	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,51 (0,06; 36,84) p = 0,8006	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5898	-	-
Pancytopenia	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,51 (0,06; 36,84) p = 0,8006	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5898	-	-
Sepsa neutropeniczna	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	-	-	1,54 (0,06; 37,30) p = 0,7922	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5845
≥ 3 stopnia nasilenia								
Trombocytopenia [^]	114 (36,2%)	0 (0%)	25 (14,8%)	1 (1,2%)	115,22 (7,21; 1841,24) p = 0,0008	0,36 (0,31; 0,42) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001	12,72 (1,75; 92,31) p = 0,0119	0,14 (0,08; 0,19) NNH = 8 (6; 13) p < 0,0001
Niedokrwistość	112 (35,6%)	3 (1,9%)	38 (22,5%)	1 (1,2%)	18,73 (6,05; 58,00) p < 0,0001	0,34 (0,28; 0,39) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001	19,34 (2,70; 138,46) p = 0,0032	0,21 (0,15; 0,28) NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
Spadek liczby płytek krwi	51 (16,2%)	0 (0%)	12 (7,1%)	0 (0%)	51,83 (3,22; 834,30) p = 0,0054	0,16 (0,12; 0,20) NNH = 7 (5; 9) p < 0,0001	12,79 (0,77; 213,55) p = 0,0759	0,07 (0,03; 0,11) p = 0,0010
Neutropenia [^]	46 (14,6%)	2 (1,3%)	16 (9,5%)	1 (1,2%)	11,54 (2,84; 46,91) p = 0,0006	0,13 (0,09; 0,18) NNH = 8 (6; 12) p < 0,0001	8,14 (1,10; 60,37) p = 0,0402	0,08 (0,03; 0,13) NNH = 13 (8; 30) p = 0,0010
Spadek liczby neutrofilów	28 (8,9%)	0 (0%)	9 (5,3%)	0 (0%)	28,68 (1,76; 466,72) p = 0,0184	0,09 (0,06; 0,12) NNH = 12 (9; 18) p < 0,0001	9,72 (0,57; 165,11) p = 0,1155	0,05 (0,02; 0,09) p = 0,0060
Gorączka neutropeniczna	3 (1,0%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	3,52 (0,18; 67,77) p = 0,4040	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,1965	1,54 (0,06; 37,30) p = 0,7922	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5845

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

AEs	n (%)				NIR FSD vs PBO		NIR ISD vs PBO	
	NIR FSD (N = 315)	PBO dopasowane do NIR FSD (N = 158)	NIR ISD (N = 169)	PBO dopasowane do NIR ISD (N = 86)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zespół mielodysplastyczny	1 (0,3%); 4 stopnia nasilenia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,51 (0,06; 36,84) p = 0,8006	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5898	-	-
Pancytopenia	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1,51 (0,06; 36,84) p = 0,8006	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5898	-	-
Sepsa neutropeniczna	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	-	-	1,54 (0,06; 37,30) p = 0,7922	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5845

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ w doniesieniu konferencyjnym *Mirza 2020* dostępny był szerszy zakres danych dla niektórych hematologicznych TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – w niniejszej tabeli przyjęto jednak, że zaprezentowane zostaną tylko te kategorie tych zdarzeń niepożądanych, które były zgodne ze sposobem prezentacji danych o bezpieczeństwie hematologicznym w publikacji głównej do badania *PRIMA* (González-Martín 2019), dlatego nie przedstawiono informacji zawartych we wspomnianym doniesieniu.

Zarówno u pacjentek, które otrzymały zindywidualizowaną dawkę, jak i stałą początkową niraparybu w ocenie hematologicznych AEs bez względu na stopień nasilenia istotnie częściej występowały: niedokrwistość (RR = 1,78 vs RR = 5,89), trombocytopenia (RR = 9,67 vs RR = 13,79), spadek liczny płytek krwi (RR = 19,34 vs RR = 23,83), neutropenia (RR = 3,48 vs RR = 4,36) i spadek liczny neutrofilów (RR = 5,34 vs RR = 10,20). Niemniej jednak można zauważyć, że wartości obliczonego ryzyka względnego dla tych AEs są w większości przypadków znacznie mniejsze dla NIR ISD, niż NIR FSD. Podobnie było dla oceny tych AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia. Istotne różnice odnotowano tylko dla trombocytopenii, niedokrwistości i neutropenii, a ryzyko względne dla nich obliczone było w większości mniejsze podczas terapii NIR w zindywidualizowanej dawce początkowej w odniesieniu do dawki stałej – zakresy RR wyniosły odpowiednio 8,14-19,34 vs 11,54-115,22.

Sami badacze również podkreślili, że po wprowadzeniu schematu ISD bezpieczeństwo uległo poprawie – widoczne jest to w zmniejszeniu częstości występowania poszczególnych AEs. Także w doniesieniu *Mirza 2020* zaznaczono, że schemat ISD charakteryzuje się mniejszym ryzykiem występowania hematologicznych AEs.

W publikacji *EPAR 2020* odnaleziono również informacje na temat częstości trombocytopenii, niedokrwistości i neutropenii w podgrupie chorych z wyjściową masą ciała < 77 kg lub początkową liczbą płytek krwi $< 150\ 000/\text{mm}^3$. Zamieszczono je w następnym tabeli (dane dotyczą daty odcięcia danych: 17 listopad 2019 r.). Dane wskazują, że w grupie zindywidualizowanej dawki początkowej niraparybu w odniesieniu do stałej dawki poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia nasilenia

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

występowały z wyraźnie mniejszą częstością – zakresy odsetków chorych mieściły się odpowiednio w zakresie 14,8-20,5% vs 27,6-52,3%. Podobnie było w przypadku analizowanych hematologicznych AEs tylko w 4 stopniu nasilenia, odpowiednio 0,8-6,6% vs 0,4-39,1%.

Tabela 48. Ocena bezpieczeństwa – częstość trombocytopenii, niedokrwistości i neutropenii w podgrupie chorych z wyjściową masą ciała < 77 kg lub początkową liczbą płytek krwi < 150 000/mm³; NIR vs PBO; badanie PRIMA.

Modyfikacja leczenia [^]	NIR FSD (dawka początkowa 200 mg) (N = 122)		NIR ISD (dawka początkowa 200 mg) (N = 243)	
	3/4 stopień nasilenia	4 stopień nasilenia	3/4 stopień nasilenia	4 stopień nasilenia
Trombocytopenia	127 (52,3%)	95 (39,1%)	21 (17,2%)	8 (6,6%)
Niedokrwistość	86 (35,4%)	1 (0,4%)	25 (20,5%)	1 (0,8%)
Neutropenia	67 (27,6%)	26 (10,7%)	18 (14,8%)	1 (0,8%)

[^] dane z publikacji EPAR 2020.

5.5.5.2 Ocena zdarzeń hematologicznych z podziałem na chore < 65 lat i ≥ 65 lat

W doniesieniu konferencyjnym *Dahlstrand 2020* podano dodatkowo informacje o częstości hematologicznych zdarzeń niepożądanych u pacjentek w wieku < 65 lat i ≥ 65 lat, które prezentuje następująca tabela.

W ocenie tych TEAEs bez względu na stopień nasilenia wykazano, że zarówno u pacjentów młodszych, jak i starszych ryzyko wystąpienia zdarzeń trombocytopenicznych, niedokrwistości oraz neutropenicznych jest istotnie wyższe podczas terapii niraparybem. Zauważyć można, że w przypadku zdarzeń trombocytopenicznych oraz neutropenicznych wartości ryzyka względnego są niższe dla pacjentów młodszych niż starszych, odpowiednio RR = 11,53 vs RR = 17,46 i RR = 4,78 vs RR = 6,86. Na odwrót jest w ocenie zdarzeń niedokrwistości – RR dla pacjentek w wieku < 65 lat wyniosło 4,34, a dla chorych w wieku ≥ 65 lat 2,98.

Podobnie istotnie większe dla obu analizowanych grup wiekowych jest ryzyko tych zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 stopniu nasilenia podczas terapii niraparybem w odniesieniu do grupy kontrolnej. Analiza wartości ryzyka względnego dla tej grupy hematologicznych TEAEs wskazuje natomiast, że w przypadku zdarzeń trombocytopenicznych oraz niedokrwistości są one niższe w grupie pacjentów starszych niż młodszych, odpowiednio RR = 45,33 vs RR = 100,47 i RR = 9,03 vs RR = 48,33. Odmiennie jest natomiast dla zdarzeń neutropenicznych, dla ryzyka względnego u chorych w wieku < 65 lat wyniosło 14,83, a u pacjentek w wieku ≥ 65 lat 20,84.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 49. Ocena bezpieczeństwa – częstość zdarzeń hematologicznych z podziałem na chore < 65 lat i ≥ 65 lat; NIR vs PBO; badanie PRIMA.

TEAEs#	NIR, n (%)		PBO, n (%)		NIR vs PBO (< 65 lat)		NIR vs PBO (≥ 65 lat)	
	< 65 lat (N = 294)	≥ 65 lat (N = 190)	< 65 lat (N = 145)	≥ 65 lat (N = 99)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Bez względu na stopień nasilenia								
Zdarzenia trombotyczne [^]	187 (64%)	134 (71%)	8 (6%)	4 (4%)	11,53 (5,85; 22,74) p < 0,0001	0,58 (0,51; 0,65) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001	17,46 (6,65; 45,79) p < 0,0001	0,66 (0,59; 0,74) NNH = 2 (2; 2) p < 0,0001
Zdarzenia niedokrwistości ^{^^}	185 (63%)	126 (66%)	21 (14%)	22 (22%)	4,34 (2,90; 6,52) p < 0,0001	0,48 (0,40; 0,56) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001	2,98 (2,04; 4,37) p < 0,0001	0,44 (0,33; 0,55) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
Zdarzenia neutropenic ^{^^^}	126 (43%)	79 (42%)	13 (9%)	6 (6%)	4,78 (2,80; 8,16) p < 0,0001	0,34 (0,27; 0,41) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001	6,86 (3,10; 15,17) p < 0,0001	0,36 (0,27; 0,44) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
≥ 3 stopnia nasilenia								
Zdarzenia trombotyczne [^]	101 (34%)	87 (46%)	0 (0%)	1 (1%)	100,47 (6,29; 1605,80) p = 0,0011	0,34 (0,29; 0,40) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001	45,33 (6,41; 320,59) p = 0,0001	0,45 (0,37; 0,52) NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
Zdarzenia niedokrwistości ^{^^}	98 (33%)	52 (27%)	1 (1%)	3 (3%)	48,33 (6,81; 343,09) p = 0,0001	0,33 (0,27; 0,38) NNH = 4 (3; 4) p < 0,0001	9,03 (2,89; 28,19) p = 0,0002	0,24 (0,17; 0,32) NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001
Zdarzenia neutropenic ^{^^^}	60 (20%)	40 (21%)	2 (1%)	1 (1%)	14,80 (3,67; 59,68) p = 0,0002	0,19 (0,14; 0,24) NNH = 6 (5; 8) p < 0,0001	20,84 (2,91; 149,36) p = 0,0025	0,20 (0,14; 0,26) NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

dane z doniesienia konferencyjnego *Dahlstrand 2020*.**Zejuła (niraparyb)**

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

6 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniższe podsumowanie opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zejula z dnia 6 listopada 2020 r. (*ChPL Zejula 2020*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działaniami niepożądanymi we wszystkich stopniach nasilenia, które wystąpiły u $\geq 10\%$ z 851 pacjentek przyjmujących produkt Zejula jako jedyne leczenie w badaniach *PRIMA* (200 mg lub 300 mg) i *NOVA* były nudności, niedokrwistość, małopłytkowość, zmęczenie, zaparcia, wymioty, ból głowy, bezsenność, zmniejszenie liczby płytek, neutropenia, ból brzucha, zmniejszenie łaknienia, biegunka, duszność, nadciśnienie tętnicze, astenia, zawroty głowy, zmniejszenie liczby neutrofilii, kaszel, bóle stawów, ból pleców, zmniejszenie liczby białych krwinek i uderzenia gorąca.

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi występującymi u $> 1\%$ leczonych osób były małopłytkowość i niedokrwistość.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Na podstawie zbiorczych danych zebranych w badaniach *PRIMA* i *NOVA* u pacjentek leczonych produktem Zejula w monoterapii stwierdzono następujące działania niepożądane.

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W każdej grupie działania niepożądane uszeregowano zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 50. Działania niepożądane obserwowane u pacjentek leczonych produktem Zejula w ustalonej dawce początkowej 300 mg na dobę, dane zbiorcze z badań *PRIMA* oraz *NOVA* (*ChPL Zejula 2020*).[^]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych we wszystkich stopniach nasilenia wg skali CTCAE*	Częstość występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia wg skali CTCAE*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> zakażenie układu moczowego <u>Często</u> zapalenie oskrzeli, zapalenie spojówek	<u>Niezbyt często</u> zakażenie układu moczowego, zapalenie oskrzeli

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych we wszystkich stopniach nasilenia wg skali CTCAE*	Częstość występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia wg skali CTCAE*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia <u>Niezbyt często</u> pancytopenia, gorączka neutropeniczna	<u>Bardzo często</u> małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia <u>Często</u> leukopenia <u>Niezbyt często</u> pancytopenia, gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Często</u> nadwrażliwość [^]	<u>Niezbyt często</u> nadwrażliwość [^]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> zmniejszenie łaknienia <u>Często</u> hipokaliemia	<u>Często</u> hipokaliemia <u>Niezbyt często</u> zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	<u>Bardzo często</u> bezsenna <u>Często</u> lęk, depresja <u>Niezbyt często</u> Stan splątania	<u>Niezbyt często</u> bezsenna, lęk, depresja, stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> ból głowy, zawroty głowy, <u>Często</u> zaburzenia smaku <u>Rzadko</u> zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) ^{^^}	<u>Niezbyt często</u> ból głowy
Zaburzenia serca	<u>Bardzo często</u> kołatania serca <u>Często</u> częstoskurcz	-
Zaburzenia naczyniowe	<u>Bardzo często</u> nadciśnienie tętnicze <u>Rzadko</u> przełom nadciśnieniowy	<u>Często</u> nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> duszność, kaszel, zapalenie nosa i gardła <u>Często</u> krwawienie z nosa <u>Niezbyt często</u> zapalenie płuc	<u>Niezbyt często</u> duszność, krwawienie z nosa, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> nudności, zaparcia, wymioty, ból brzucha, biegunka, niestrawność <u>Często</u> suchość w jamie ustnej, wzdęcia, zapalenie błon śluzowych), stany zapalne jamy ustnej	<u>Często</u> nudności, wymioty, ból brzucha <u>Niezbyt często</u> biegunka, zaparcia, zapalenie błon śluzowych, stany zapalne jamy ustnej, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Często</u> nadwrażliwość na światło, wysypka	<u>Niezbyt często</u> nadwrażliwość na światło, wysypka

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych we wszystkich stopniach nasilenia wg skali CTCAE*	Częstość występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia wg skali CTCAE*
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> ból pleców, ból stawów <u>Często</u> ból mięśni	<u>Niezbędnie często</u> ból pleców, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> uczucie zmęczenia, osłabienie <u>Często</u> obrzęki obwodowe	<u>Często</u> uczucie zmęczenia, osłabienie
Badania diagnostyczne	<u>Często</u> zwiększenie aktywności gamma glutamylotranspeptydazy, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zmniejszenie masy ciała	<u>Niezbędnie często</u> zwiększenie aktywności gamma glutamylotranspeptydazy, zwiększenie aktywności ALAT, <u>Często</u> zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi

* CTCAE = powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych, wersja 4.02 (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.02).

^ W tym nadwrażliwość, nadwrażliwość na lek, reakcja anafilaktyczna, wykwity pęcherzowe, obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka.

^^ Na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych z zastosowaniem niraparybu. Nie jest to ograniczone do głównego badania ENGOT-OV16 w monoterapii.

W grupie pacjentek otrzymujących produkt Zejula w dawce początkowej 200 mg ze względu na masę ciała lub liczbę płytek krwi na początku leczenia, działania niepożądane obserwowano z częstością podobną lub mniejszą w porównaniu do grupy pacjentek otrzymujących ustaloną dawkę początkową 300 mg.

W celu uzyskania szczegółowych informacji dotyczących częstości występowania małopłytkowości, niedokrwistości i neutropenii, patrz niżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hematologiczne działania niepożądane (małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia), w tym oparte na rozpoznaniu klinicznym i (lub) badaniach laboratoryjnych, na ogół częściej występowały we wczesnym okresie leczenia niraparybem, a ich częstość występowania zmniejszała się z czasem.

U pacjentek włączonych do terapii produktem Zejula w ramach badań *NOVA* i *PRIMA*, uzyskano przed rozpoczęciem leczenia następujące wartości parametrów hematologicznych: bezwzględna liczba neutrofilii (ang. *absolute neutrophil count*, ANC) $\geq 1\,500$ komórek/ μl ; płytki krwi $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ i hemoglobina ≥ 9 g/dl (*NOVA*) lub ≥ 10 g/dl (*PRIMA*). W badaniach klinicznych, postępowanie w razie wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych polegało na kontroli parametrów laboratoryjnych oraz modyfikacji dawkowania.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

W badaniu *PRIMA* u pacjentek otrzymujących produkt Zejula w dawce początkowej ustalonej ze względu na masę ciała lub liczbę płytek krwi na początku leczenia, obserwowano zmniejszenie częstości występowania małopłytkowości stopnia 3, niedokrwistości i neutropenii odpowiednio z 48% do 21%, z 36% do 23% i z 24% do 15%, w porównaniu do grupy pacjentek otrzymujących ustaloną dawkę początkowa 300 mg. Odstawienie leczenia z powodu małopłytkowości, niedokrwistości i neutropenii nastąpiło u odpowiednio 3%, 3% i 2% pacjentek.

Małopłytkowość

W badaniu *PRIMA* małopłytkowość 3-4 stopnia nasilenia wystąpiła u 39% pacjentek leczonych produktem Zejula w porównaniu do 0,4% u pacjentek przyjmujących placebo; mediana czasu od przyjęcia pierwszej dawki do wystąpienia małopłytkowości wynosiła 22 dni (zakres: 15 do 335 dni), a mediana czasu jej trwania wynosiła 6 dni (zakres: 1 do 374 dni). Leczenie z powodu małopłytkowości przerwano u 4% pacjentek stosujących niraparyb.

W badaniu *NOVA*, u około 60% pacjentek otrzymujących produkt Zejula występowała małopłytkowość w dowolnym stopniu nasilenia, natomiast u 34% pacjentek małopłytkowość w 3-4 stopniu nasilenia. W grupie pacjentek z wyjściową liczbą trombocytów mniejszą niż $180 \times 10^9 /l$, po leczeniu produktem Zejula u 76% uczestniczek występowała trombocytopenia w dowolnym stopniu nasilenia, a u 45% trombocytopenia w 3-4 stopniu nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia małopłytkowości niezależnie od stopnia nasilenia wynosiła 22 dni, a do wystąpienia małopłytkowości w 3-4 stopniu nasilenia 23 dni. Częstość występowania nowych przypadków trombocytopenii po intensywnych modyfikacjach dawkowania przeprowadzonych w pierwszych dwóch miesiącach leczenia, od 4. cyklu leczenia wynosiła 1,2%. Mediana czasu trwania małopłytkowości niezależnie od stopnia wynosiła 23 dni, a mediana czasu trwania małopłytkowości w 3-4 stopniu nasilenia 10 dni. Małopłytkowość podczas leczenia produktem Zejula może zwiększać ryzyko krwotoku. W badaniu klinicznym w przypadku małopłytkowości stosowano monitorowanie wyników badań laboratoryjnych, modyfikację dawkowania i, w razie konieczności, przetoczenia płytek krwi (patrz punkt 4.2). Leczenie z powodu zaburzeń dotyczących trombocytów (małopłytkowości i zmniejszenie liczby trombocytów) przerwano u około 3% pacjentek.

W badaniu *NOVA*, u 48 z 367 (13%) pacjentek zaobserwowano krwawienia z jednocześnie występującą małopłytkowością; wszystkie przypadki krwawień z jednocześnie występującą małopłytkowością były 1-2 stopnia nasilenia poza jednym przypadkiem wybroczyn i krwiaka 3 stopnia nasilenia z jednocześnie zaobserwowanym ciężkim działaniem niepożądanym, pancytopenią. Małopłytkowość występowała częściej u pacjentek liczbą płytek przed rozpoczęciem leczenia mniejszą niż $180 \times 10^9 /l$. U około 76%

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

pacjentek z mniejszą liczbą płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia ($< 180 \times 10^9 /l$) otrzymujących produkt Zejula wystąpiła małopłytkowość dowolnego stopnia nasilenia, a u 45% małopłytkowość 3-4 stopnia nasilenia. Pancytopenia wystąpiła u $< 1\%$ pacjentek stosujących niraparyb.

Niedokrwistość

W badaniu *PRIMA*, u 31% pacjentek leczonych produktem Zejula wystąpiła niedokrwistość 3-4 stopnia nasilenia, w porównaniu do 2% pacjentek przyjmujących placebo; mediana czasu od przyjęcia pierwszej dawki do wystąpienia niedokrwistości wynosiła 80 dni (zakres: 15 do 533 dni), a mediana czasu jej trwania wynosiła 7 dni (zakres: 1 do 119 dni). Leczenie z powodu niedokrwistości przerwano u 2% pacjentek stosujących niraparyb.

W badaniu *NOVA*, u około 50% pacjentek wystąpiła niedokrwistość w dowolnym stopniu nasilenia, natomiast u 25% pacjentek niedokrwistość w 3-4 stopniu nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia niedokrwistości w niezależnie od stopnia nasilenia wynosiła 42 dni, a do wystąpienia niedokrwistości w 3-4 stopniu nasilenia 85 dni. Mediana czasu trwania niedokrwistości niezależnie od stopnia nasilenia wynosiła 63 dni, a czasu trwania niedokrwistości w 3-4 stopniu nasilenia 8 dni. Podczas leczenia produktem Zejula może utrzymywać się niedokrwistość niezależnie od stopnia nasilenia. W badaniu klinicznym w przypadku niedokrwistości stosowano monitorowanie wyników badań laboratoryjnych, modyfikację dawkowania (patrz punkt 4.2) i, w razie konieczności, przetoczenia krwinek czerwonych. Leczenie z powodu niedokrwistości przerwano u 1% pacjentek.

Neutropenia

W badaniu *PRIMA*, u 21% pacjentek leczonych produktem Zejula wystąpiła neutropenia 3-4 stopnia nasilenia, w porównaniu do 1% pacjentek przyjmujących placebo; mediana czasu od przyjęcia pierwszej dawki do wystąpienia neutropenii wynosiła 29 dni (zakres: 15 do 421 dni), a mediana czasu jej trwania wynosiła 8 dni (zakres: 1 do 42 dni). Leczenie z powodu neutropenii przerwano u 2% pacjentek stosujących niraparyb.

U około 30% pacjentek otrzymujących produkt Zejula występowała neutropenia w dowolnym stopniu nasilenia, natomiast u 20% pacjentek neutropenia w 3-4 stopniu nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia neutropenii niezależnie od stopnia nasilenia wynosiła 27 dni, a do wystąpienia neutropenii w 3-4 stopniu nasilenia 29 dni. Mediana czasu trwania neutropenii niezależnie od stopnia nasilenia wynosiła 26 dni, a neutropenii w 3-4 stopniu nasilenia 13 dni. Z powodu neutropenii około 6% pacjentek

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

leczonych niraparybem podawano dodatkowo G-CSF (ang. *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*). Leczenie z powodu neutropenii przerwano u 2% pacjentek.

Nadciśnienie tętnicze

W badaniu *PRIMA*, u 6% pacjentek leczonych produktem Zejula wystąpiło nadciśnienie tętnicze 3-4 stopnia nasilenia, w porównaniu do 1% pacjentek przyjmujących placebo; mediana czasu od przyjęcia pierwszej dawki do wystąpienia nadciśnienia tętniczego wynosiła 50 dni (zakres: 1 do 589 dni), a mediana czasu jej trwania wynosiła 12 dni (zakres: 1 do 61 dni). Leczenie z powodu nadciśnienia tętniczego przerwano u 0% pacjentek.

W badaniu *NOVA* nadciśnienie tętnicze w dowolnym stopniu nasilenia wystąpiło u 19,3% pacjentek. Nadciśnienie tętnicze w 3-4 stopniu nasilenia u 8,2% pacjentek leczonych produktem Zejula. Nadciśnienie tętnicze skutecznie leczono produktami hipotensyjnymi. Z powodu nadciśnienia tętniczego leczenie przerwano u < 1% pacjentek.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań u dzieci i młodzieży.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania niraparybu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Przejrzano również 3 bazy danych zbierające informacje odnośnie zdarzeń niepożądanych: EudraVigilance, VigiAccess oraz FAERS.

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2021).

Na stronie internetowej *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem preparatu Zejula (mogącymi dotyczyć więcej niż 1 chorego na 10 pacjentów) są nudności (mdłości), małopłytkowość, zmęczenie i osłabienie, niedokrwistość, zaparcia, wymioty, ból brzucha, neutropenia, bezsenność, ból głowy, zmniejszone łaknienie, biegunka, duszności, nadciśnienie tętnicze, niestrawność, ból pleców, zawroty głowy (*dizziness*), kaszel, bóle stawów, uderzenia gorąca i zmniejszenie liczby białych krwinek. Zdarzenia niepożądane o ciężkim (*serious*) stopniu nasilenia obejmowały małopłytkowość i niedokrwistość. Dodatkowo na stronie zaznaczono, że produkt leczniczy Zejula nie może być stosowany u kobiet karmiących piersią (EMA 2021).

W bazie komisji *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) na stronie internetowej EMA odnaleziono 2 komunikaty, w których przedstawiono informacje dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zejula. W pierwszym z nich zasygnalizowano możliwość potencjalnego wystąpienia zdarzeń zatorowych i zakrzepowych (PRAC 2018). W kolejnym zaktualizowano ocenę bezpieczeństwa analizowanego leku o następujące zdarzenia niepożądane: gorączkę neutropeniczną w częstości występowania „niezbyt często”. Dodatkowo wspomniano o dalszych zaplanowanych dyskusjach w zakresie bezpieczeństwa stosowania leku Zejula pod kątem potencjalnej toksyczności hematologicznej i żołądkowo-jelitowej. Ponadto wystosowano zalecenie analizy prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z raportowanymi wyjściowo zaburzeniami kardiologicznymi, biorąc pod uwagę ostrzeżenie dotyczące zalecenia monitorowania pacjentów z niewydolnością

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

serca i zaburzeniami rytmu serca, zawarte w informacjach dotyczących stosowania leku w Stanach Zjednoczonych. Wystosowano również prośbę do podmiotu odpowiedzialnego dotyczącą monitorowania wpływu zmiany dawkowania na częstość raportowania zdarzeń małopłytkowości w 3/4 stopniu nasilenia w przypadku wprowadzenia zmian w dawkowaniu (PRAC 2019).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono informacje dotyczące możliwych ciężkich (*serious*) zdarzeniach niepożądanych, do których włączono zaburzenia czynności szpiku kostnego (zespoły mielodysplastyczne), białaczkę oraz zagrażające życiu wysokie ciśnienie krwi. Dodatkowo jako najczęstsze zdarzenia niepożądane podano zmniejszoną liczbę krwinek (białych, czerwonych i płytek krwi), nudności, zmęczenie, zaparcia, wymioty oraz ból brzucha (FDA 2017). Ponadto zaznaczono, że do najczęstszych AEs ($\geq 10\%$) należą: małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia, kołatania serca, nudności, zaparcia, wymioty, ból/wzdęcie brzucha, zapalenie błon śluzowych/zapalenie jamy ustnej, biegunka, niestrawność, suchość w ustach, zmęczenie/osłabienie, zmniejszone łąknienie, zakażenie dróg moczowych, podwyższona aktywność AST/ALT, bóle mięśni, bóle pleców, bóle stawów, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, duszność, kaszel, wysypka i nadciśnienie. U pacjentów otrzymujących produkt Zejula odnotowano także zespół mieloblastycznym (MDS) i ostrą białaczkę szpikową (ADL) – niektóre przypadki zakończyły się zgonem. Dlatego też zalecono monitorować chorych pod kątem toksyczności hematologicznej i zakończyć terapię w sytuacji pojawienia się MDS/ADL. Wskazano także na konieczność regularnego monitorowania parametrów krwi w celu wykrycia istotnych klinicznie zmian, np. zahamowania czynności szpiku kostnego. Z powodu potencjalnego wpływu sercowo-naczyniowego zalecono monitorowanie ciśnienia tętniczego i akcji serca, a w razie konieczności wdrożenie leczenia przeciwnadciśnieniowego czy też redukcję dawki produktu Zejula. Ponieważ opisywany lek może powodować uszkodzenie płodu niezbędne jest poinformowanie o tym kobiet w wieku rozrodczym i doradzenie im stosowania skutecznych metod antykoncepcji (FDA 2017a).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 30 września 2020 r.) odnotowano łącznie 8203 przypadków zdarzeń niepożądanych stosowania niraparybu (dane dla terminu „*niraparib*” i „*niraparib tosylate monohydrate*”, w tym 5432 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 630 zgonów. Spośród wszystkich AEs jako 5 najczęstszych raportowano: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ($n = 4620$, 56,3%), zaburzenia w badaniach diagnostycznych ($n = 4281$, 52,2%), zaburzenia żołądka i jelit ($n = 4200$, 51,2%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ($n = 2929$, 35,7%) oraz zaburzenia układu nerwowego ($n = 2503$, 30,5%) (FDA 2021).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnotowano łącznie 3055 przypadków zdarzeń niepożądanych dla produktu niraparyb (stan na 16 stycznia 2021 r.). Wśród nich, 5 najczęściej obserwowanymi AEs były: zaburzenia w badaniach diagnostycznych (n = 1438, 47,1%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1371; 44,9%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 1227, 40,2%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 761, 24,9%) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 707, 23,1%) (*EudraVigilance 2021*).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o zdarzeniach niepożądanych u 8471 chorych stosujących niraparyb. Jako 5 najczęściej raportowanych AEs wymieniono zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 4425; 52,2%), zaburzenia w badaniach diagnostycznych (n = 4024, 47,5%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 3884, 45,9%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 2752, 32,5%) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 2253, 26,6%) (*WHO-UMC 2021*).

Dodatkowo w publikacji *EPAR 2020* odnaleziono informacje na temat okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR, z ang. *Periodic Safety Update Report*) EMA, w którym przedstawiono informacje dotyczące profilu korzyści-ryzyka stosowania niraparybu z okresie od 27 marca do 26 września 2019 r. Oszacowano w nim, że po zatwierdzeniu leku w okresie od 1 stycznia do 30 czerwca 2019 r. ekspozycja na lek wyniosła 1385 pacjento-lat, a skumulowana ekspozycja 3158 pacjento-lat. Podkreślono, że wnioskowanie dotyczące oceny reakcji nadwrażliwości na światło, zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii oraz przełomu nadciśnieniowego/złośliwego ciśnienia tętniczego zostało skierowane do właściwych organów odpowiedzialnych za zarządzanie bezpieczeństwem. Podsumowano, że zebrane informacje wskazują na brak nowych niepokojących obserwacji odnośnie bezpieczeństwa, jak i brak zgłoszeń ważnego znanego lub potencjalnego ryzyka, które zmieniałyby profil bezpieczeństwa niraparybu.

Data wyszukiwania: 19.01.2021 r.

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

8 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających niraparyb stosowany w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem jajnika jako terapia podtrzymująca po pierwszej linii chemioterapii opartej na platynie, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę: (*niraparib OR Zejula*) AND (*ovary OR ovarian OR ovaries*). Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 18.01.2021 r. i otrzymano 52 rekordy w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 11 rekordów w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono cztery badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonej próby zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Badania w toku oceniające niraparyb w terapii zaawansowanego raka jajnika.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT03709316, ZL-2306-004	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Phase III Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of ZL-2306 (Niraparib) for Maintenance Treatment in Patients With Advanced Ovarian Cancer, Fallopian Tube Carcinoma or Primary Peritoneal Cancer (Collectively Referred to as Ovarian Cancer) Who Have Achieved Effective Response After First-line Platinum-containing Chemotherapy	Metodyka: badanie kliniczne III fazy, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa niraparybu stosowanego w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny, u chorych na zaawansowanego (FIGO st. II lub IV) raka jajnika	Rozpoczęcie: 30 czerwca 2018 r. Zakończenie: 30 czerwca 2021 r. Liczba uczestników: 381 Sponsor: Zai Lab (Shanghai) Status: rekrutacja
NCT04295577, CCR4939	Multi-Centre Observational Study of Maintenance Niraparib in Treatment of Ovarian Cancer: UK Routine Clinical Practice Experience (MONITOR-UK)	Metodyka: wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, kohortowe Cel: obserwacja chorych na zaawansowanego raka jajnika, otrzymujących niraparyb w leczeniu podtrzymującym w rutynowej praktyce klinicznej w	Rozpoczęcie: 3 lutego 2020 r. Zakończenie: 3 lutego 2022 r. Liczba uczestników: 200 Sponsor: Royal Marsden NHS Foundation Trust Status: rekrutacja

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04284852, UW-19-681	Niraparib Maintenance in Patients With Advanced Ovarian Cancer at Neoadjuvant Setting—a Phase 2, Single-arm Trial (NEOPRIMA Trial)	Wielkiej Brytanii, z uwzględnieniem oceny tolerancji Metodyka: badanie jednoramienne, bez zaślepienia, II fazy Cel: ocena efektywności niraparybu u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, po chemioterapii neoadiuwantowej z następowym zabiegiem operacyjnym (operacja odroczonej +/- chemioterapia dootrzewnowa w hipertermii) oraz poszukiwanie nowych biomarkerów, umożliwiających identyfikację pacjentek odnoszących korzyść z zastosowania inhibitorów PARP	Rozpoczęcie: 1 maja 2020 r. Zakończenie: 1 października 2023 r. Liczba uczestników: 48 Sponsor: Uniwersytet w Hongkongu Status: rekrutacja
NCT04589039, U1111-1257-0180, Niraparib-5001	Post-Marketing Surveillance (Usage Results Study) of Niraparib in the Treatment of Adult Patients for Approved Indications in South Korea	Metodyka: prospektywne, kohortowe badanie obserwacyjne, postmarketingowe Cel: ocena bezpieczeństwa i skuteczności praktycznej niraparybu stosowanego we wskazaniach rejestracyjnych, u chorych na raka jajnika w Korei Południowej	Rozpoczęcie: 16 marca 2020 r. Zakończenie: 1 grudnia 2024 r. Liczba uczestników: 600 Sponsor: Takeda Status: rekrutacja

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

9 Wyniki

W celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa niraparybu, stosowanego jako leczenie podtrzymujące u pacjentek z rakiem jajnika, uzyskujących całkowitą lub częściową odpowiedź po pierwszej linii chemioterapii opartej na platynie, wykonano przegląd systematyczny pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych, i w jego wyniku zidentyfikowano 1 badanie kliniczne, *PRIMA*, oceniające niraparyb w populacji ogólnie zgodnej z poszukiwaną. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano również 10 przeglądów systematycznych, w tym 7 z metaanalizą. Przeglądy te potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, gdyż w żadnym nie zidentyfikowano badań, które spełniłyby przyjęte w niniejszej analizie kryteria, a zostałyby pominięte. W odnalezionych przeglądach wnioskowano, że inhibitory PARP (do grupy tej należy też niraparyb) są skutecznymi lekami, a terapia podtrzymująca w raku jajnika, zarówno po 1 linii chemioterapii, jak i kolejnych istotnie wydłuża przeżycie wolne od progresji lub zgonu. Efekt był bardziej wyraźny wśród pacjentek z obecną mutacją *BRCA*, ale leczenie było skuteczne również u pacjentek bez tej mutacji. Inhibitory PARP zwiększały ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo, a zdarzenia w stopniu nasilenia ≥ 3 najczęściej obejmowały zdarzenia hematologiczne: niedokrwistość, trombocytopenię, neutropenię, a także niehematologiczne: zmęczenie i nudności.

Niraparyb vs PBO – badanie RCT

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo (PBO) *PRIMA/ENGOTOV26/GOG-3012*, opisane w publikacji *González-Martín 2019*. Prowadzone ono było w 181 ośrodkach z 20 krajów, w tym 3 z Polski. Oceniano w nim wyższość terapii niraparybem (NIR), podawanym w leczeniu podtrzymującym, nad placebo. Badanie było stosunkowo liczne – randomizacji (w stosunku 2:1) poddano ogółem 733 chorych (487 w grupie niraparybu oraz 246 w grupie placebo), i stanowiły one populację, w której oceniano skuteczność leczenia (populacja ITT, z ang. *intent-to-treat*). Populację bezpieczeństwa stanowiły pacjentki, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę leku (ogółem 728 chorych, 484 vs 244 NIR vs PBO). W ramach analizy wyróżniono również istotne podgrupy: pacjentki ze statusem HRD (mutacje w genach odpowiedzialnych za rekombinację homologiczną DNA, 247 vs 126 pacjentek, NIR vs PBO), w tym pacjentki ze statusem HRD i mutacją w genach *BRCA* (152 vs 71 chorych) i pacjentki ze statusem HRD bez mutacji genów *BRCA* (95 vs 55 chorych), a także chore z prawidłowym mechanizmem rekombinacji homologicznej (HRP, 169 vs 80 pacjentek).

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Ogółem, charakterystyki wyjściowe pacjentek uwzględnionych w badaniu *PRIMA* były zbliżone w grupie otrzymującej niraparyb oraz placebo; podobnie, zbliżone charakterystyki pomiędzy analizowanymi grupami obserwowano również w podgrupie chorych z HRD. Pacjentki uwzględnione w badaniu *PRIMA* były w średnim wieku (mediana 62 lata, zakres od 32 do 88 lat) i charakteryzowały się dobrą sprawnością – większość (około 70%) uzyskała ocenę 0 według skali ECOG, oznaczającą brak upośledzenia sprawności. Około 65% pacjentek w całej populacji badania miało nowotwór w III stopniu zaawansowania (w większości podtyp C), natomiast pozostałe pacjentki miały nowotwór w IV stopniu zaawansowania. W badaniu dopuszczono udział pacjentek w wcześniejszą terapią neoadjuwantową i większość uwzględnianych kobiet otrzymała wcześniej takie leczenie (około 66–68%). Około 70% badanych pacjentek uzyskało odpowiedź całkowitą po zastosowanej chemioterapii. W podgrupie chorych HRD wiek kobiet był niższy niż w całej populacji badania – mediana wyniosła około 58 lat (w porównaniu do 62 w całej populacji). Kobiety z tej podgrupy charakteryzowały się nieco lepszym stopniem sprawności, gdyż odsetek pacjentek ze stopniem sprawności ECOG wynoszącym 0 wynosił około 75% (70% w całej populacji). Nie stwierdzono różnic w stadium zaawansowania nowotworu, jego lokalizacji pierwotnej oraz typu histologicznego guza, natomiast zaobserwowano, że kobiety z podgrupy HRD częściej uzyskiwały całkowitą odpowiedź na chemioterapię (74% vs około 70% w całej populacji).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby. Mediana PFS była wyraźnie i statystycznie istotnie dłuższa wśród pacjentek otrzymujących niraparyb (niezależnie od zastosowanego schematu początkowego dawkowania), w porównaniu do grupy otrzymującej placebo: 13,8 (95% CI: 11,5; 14,9) vs 8,2 (95% CI: 7,3; 8,5) miesiąca w całej badanej populacji: HR = 0,62 (95% CI: 0,50; 0,76), $p < 0,001$ oraz 21,9 (95% CI: 19,3; NO) vs 10,4 (95% CI: 8,1; 12,1) miesiąca wśród pacjentek z HRD: HR = 0,43 (95% CI: 0,31; 0,59), $p < 0,001$.

Istotne statystycznie wyniki obserwowano również wśród pacjentek z mutacją genu BRCA: HR = 0,40 (95% CI: 0,27; 0,62), $p < 0,001$, wśród pacjentek z brakiem tej mutacji, ale statusem HRD: HR = 0,50 (95% CI: 0,31; 0,83), $p = 0,006$, a także wśród pacjentek z brakiem mutacji genów rekombinacji homologicznej: HR = 0,68 (95% CI: 0,49; 0,94), $p = 0,020$. Także analiza w pozostałych wyróżnionych podgrupach spójnie wskazywała na zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu i większości przypadków wyniki były zbliżone do wyniku w populacji ogólnej, osiągając próg istotności statystycznej.

Przeżycie całkowite. W momencie przeprowadzenia analizy *interim* mediany OS nie zostały osiągnięte, a całkowita liczba odnotowanych zdarzeń wyniosła jedynie 10,8%, co świadczy o braku dojrzałości

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

wyników. W łącznej populacji (niezależnie od zastosowanego schematu dawki początkowej) prawdopodobieństwa 24-miesięcznego przeżycia wyniosły 84% w grupie niraparybu oraz 77% w grupie placebo, ale ryzyko zgonu w grupie niraparybu w porównaniu do grupy placebo nie różniło się istotnie: HR = 0,70 (95% CI: 0,44; 1,11). Podobnie, wśród pacjentek z HRD 24-miesięczne prawdopodobieństwa przeżycia wyniosły 91% vs 85%, ale hazard względny zgonu nie osiągnął znamienności statystycznej i wyniósł 0,61 (95% CI: 0,27; 1,39). Z kolei, w populacji HRP prawdopodobieństwa 24-miesięcznego przeżycia wyniosły odpowiednio 81% oraz 59%, a hazard względny zgonu wskazywał na istotną korzyść po stronie niraparybu: 0,51 (95% CI: 0,27; 0,97).

Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST). W całej analizowanej populacji mediana TFST została osiągnięta w obu grupach i wyniosła 18,6 (95% CI: 15,8; 24,7) miesięcy wśród pacjentek otrzymujących niraparyb oraz 12,0 (95% CI: 10,3; 13,9) miesięcy u chorych otrzymujących placebo. Stosowanie niraparybu istotnie zmniejszało ryzyko konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia raka jajnika: HR = 0,65 (95% CI: 0,52; 0,80). W podgrupie chorych z HRD w grupie niraparybu mediana TFST nie została osiągnięta, natomiast w grupie placebo wyniosła 13,7 (95% CI: 11,6; 19,3) miesięcy: HR = 0,46 (95% CI: 0,33; 0,64) i wynik był znamienny statystycznie. Wśród pacjentek z HRP mediany TFST wyniosły odpowiednio 11,6 (95% CI: 9,7; 14,2) miesięcy oraz 7,9 (95% CI: 6,6; 10,4) – HR był znamienny statystycznie i wyniósł 0,64 (95% CI: 0,46; 0,90).

Przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2). W łącznej populacji niraparyb wydłużał czas przeżycia wolnego od drugiej progresji, ale różnice nie osiągnęły progu znamienności statystycznej: HR = 0,81 (95% CI: 0,58; 1,14). Podobne wyniki odnotowano w podgrupie chorych z HRD – HR = 0,84 (95% CI: 0,49; 1,45). Z kolei w podgrupie chorych z HRP obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka drugiej progresji choroby po zastosowaniu niraparybu: HR = 0,56 (95% CI: 0,34; 0,91). Należy jednak zaznaczyć, że mediany PFS2 nie zostały osiągnięte w rozpatrywanym okresie obserwacji, a autorzy podali, że dojrzałość danych dla oceny tego punktu końcowego wyniosła 20%.

Jakość życia. W badaniu *PRIMA* zaplanowano ocenę punktów końcowych raportowanych przez pacjentów (PROs) za pomocą skal i kwestionariuszy FOSI (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptoms Index*), EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*), EORTC QLQ-OV28 (ang. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Ovarian Cancer Model*), kwestionariusza EQ-5D-5L (ang. *European Quality of Life five-dimension, five-level questionnaire*). Wyniki dla poszczególnych narzędzi zaprezentowane zostały w postaci wykresów w doniesieniu konferencyjnym *Pothuri 2020*.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Autorzy nie podali wartości liczbowych, więc wszystkie wyniki trzeba było odczytać z wykresów, co wiąże się ze ograniczeniem ich wiarygodności. Dodatkowo w dokumencie *EPAR 2020* odnaleziono początkowe wartości w grupie niraparybu i placebo dla niektórych kwestionariuszy oraz opis różnic między grupami. Każdorazowo, gdy była dostępna wartość liczbową korzystano z dokumentu *EPAR 2020* (a wartość doczytaną z wykresu podawano w przypisach pod tabelą), w przeciwnym razie wartości odczytywano z wykresów w doniesieniu *Pothuri 2020*. Wszystkie wyniki dotyczące różnic między grupami w danym punkcie czasowym oraz zmian wartości wewnątrz grupy w czasie pochodzą z własnych obliczeń.

Odsetek osób wypełniających kwestionariusze (*compliance*) pozostawał wysoki (> 80%) we wszystkich punktach czasowych.

Średnie wartości oceny w skali **FOSI HUI** były podobne w grupie niraparybu i grupie placebo, zarówno na początku badania, jak i na jego końcu (30 cykl). Średnie wyniki oceny w skali FOSI HUI mieściły się w zakresie 25-28 punktów przez cały okres badania (całkowity wynik mieści się w zakresie 0-32, wyższy wynik oznacza mniejsze nasilenie objawów). W grupie niraparybu wystąpiła poprawa wyniku w czasie, która wyniosła 2,61 i była to istotna klinicznie zmiana (MCID = 2). W grupie placebo również zaobserwowano poprawę, jednak nie była ona istotna klinicznie (1,56).

Ogółem odsetek pacjentek raportujących objawy w trakcie badania w skali FOSI był podobny pomiędzy grupami niraparybu i placebo. Na końcu badania odsetki pacjentek zgłaszających poszczególne objawy uległy zmniejszeniu. W grupie niraparybu pacjentki zgłaszały tylko brak energii o łagodnym nasileniu (około 20%), pozostałe objawy (zarówno łagodne jak i poważne) nie były raportowane. Z kolei w grupie placebo na końcu badania około 50% pacjentek zgłaszało łagodny brak energii, ok. 25% poważny brak energii oraz łagodne skurcze w okolicy żołądka, pozostałe objawy nie były zgłaszane.

Początkowe wartości ogólnego stanu zdrowia i jakości życia wg **EORTC QLQ-C30** były podobne u pacjentek leczonych niraparybem i placebo (w grupie niraparybu 71,5 [SD: 18,86] vs placebo 70,2 [SD: 18,66]). Podobne wyniki były obserwowane w całym okresie badania, bez istotnych różnic w trakcie leczenia dla większości pomiarów ($p > 0,05$ dla każdej oceny w każdym punkcie czasowym; wyjątek stanowiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe – zaparcia, nudności/wymioty, utrata apetytu, które oceniono jako cięższe w grupie aktywnie leczonych). Również wyniki kwestionariusza **EORTC QLQ-OV28** (zaprojektowanego dla pacjentek z rakiem jajnika) nie wykazały jakichkolwiek istotnych różnic pomiędzy grupą niraparybu i placebo, zarówno w populacji ogólnej i podgrupie HRD.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Na podstawie obliczeń wykonanych w oparciu o dane odczytane z wykresu nie wykazano znamiennych różnic między grupą niraparybu a grupą placebo dla wyników większości domen kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-VO28. Ogółem w grupie niraparybu wykazano istotną klinicznie poprawę ogólnego stanu zdrowia i funkcjonowania społecznego, a także istotne klinicznie zmniejszenie nasilenia objawów zmęczenia i bólu. W grupie placebo zmiany były mniejsze, wskazujące na poprawę (ogólny stan zdrowia i QoL i ból) lub niewielkie pogorszenie (funkcjonowanie fizyczne i zmęczenie), jednak tylko w ocenie bólu obserwowana poprawa była istotna klinicznie. Również w kwestionariuszu EORTC QLQ-OV28 w obliczeniach własnych wykazano zmniejszenie nasilenia objawów brzusznych/żołądkowo-jelitowych oraz innych działań niepożądanych w stosunku do wartości początkowych zarówno w grupie niraparybu jak i placebo. Tylko ocena innych działań niepożądanych w grupie niraparybu wykazała zmianę istotną klinicznie.

Istotną statystycznie różnicę na końcu badania (30 cykl) pomiędzy grupą niraparybu a placebo wykazano dla oceny ogólnego stanu zdrowia i QoL, obliczona na podstawie wartości odczytanych z wykresu różnica między grupami wyniosła 10,36 (95% CI: 2,87; 17,85), $p = 0,0067$. Różnica ta była również istotna klinicznie – wskazywała na korzyść niraparybu. Inne istotne klinicznie różnice między grupami dla wyników na końcu badania (na podstawie obliczeń na danych odczytanych z wykresu) wykazano dla oceny domen funkcjonowania fizycznego, zmęczenia oraz innych efektów ubocznych chemioterapii – w każdym przypadku różnice wskazywały na korzyść niraparybu.

Początkowe wyniki w skali **EQ-5D-5L** były podobne pomiędzy grupami niraparybu i placebo – średni wynik EQ-5D-5L HUI na początku badania wyniósł 0,827 (SD: 0,1229) w grupie niraparybu i 0,817 (SD: 0,1245) w grupie placebo, średnie wyniki w skali VAS na początku badania wyniosły odpowiednio 75,5 (SD: 17,24) i 74,8 (SD: 17,10) – wartości z dokumentu *EPAR 2020*. Podobne wyniki obserwowano w trakcie całego okresu badania – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku w stosunku do wartości początkowych ($p > 0,05$ dla każdego pomiaru w każdej z grup, z wyjątkiem cyklu 5 dla wyniku HUI, w którym w grupie niraparybu uzyskano najwyższy wynik, $p = 0,0234$, *EPAR 2020*).

Autorzy plakatu *Pothuri 2020* podali informację, że w trakcie leczenia ocena zmian wyniku w skali EQ-5D-5L wg HUI i VAS nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami niraparybu i placebo od wartości początkowej. Wartości odczytane z wykresów nie wykazały różnic w uzyskiwanych wynikach na początku badania oraz na jego końcu (cykl 30) pomiędzy grupą niraparybu i placebo, zarówno dla EQ-5D-5L HUI i EQ-5D-5L VAS.

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

W dokumencie *EPAR 2020* przedstawiono również wyniki dla pacjentek ze statusem HRD, średni wynik EQ-5D-5L HUI na początku badania w grupie niraparybu wyniósł 0,832 (SD: 0,1207) i był podobny do wyniku w grupie placebo 0,818 (SD: 0,1303), podobnie jak wynik w skali VAS – odpowiednio 76,5 (SD: 17,29) i 75,9 (SD: 16,74).

Bezpieczeństwo

W opisie bezpieczeństwa przedstawiono dla każdej z analizowanych kategorii leczenia (z wyjątkiem oceny jakichkolwiek AEs oraz AEs związanych z leczeniem) najpierw informacje na temat częstości danych zdarzeń niepożądanych w populacji ogólnej badania (grupa NIR ogółem [N = 484], czyli chore otrzymujące niraparyb bez względu na schemat dawki początkowej vs grupa kontrolna [N = 244]). Ponieważ w próbie *PRIMA* początkowo pacjentki otrzymywały jedną, ustaloną dawkę początkową w wysokości 300 mg/dzień, a po wprowadzeniu poprawki do protokołu badania, umożliwiono stosowanie indywidualizowanej dawki początkowej (ISD), a więc 200 mg/dzień dla chorych z masą ciała < 77 kg i/lub liczbą płytek krwi < 150 000/mm³ lub 300 mg/dzień dla pozostałych pacjentek, następnie wyniki dla populacji ogólnej badania zestawiono z rezultatami porównania pacjentek, które otrzymały już indywidualizowaną dawkę początkową niraparybu (a więc zgodnie z zapisem charakterystyki analizowanego produktu leczniczego, grupa NIR ISD [N = 169]) z chorymi z ogólnej grupy kontrolnej próby. Na końcu przedstawiono różnice w odsetkach wybranych AEs z danej kategorii między grupą NIR ISD, a NIR FSD, która uwzględniała pacjentki leczone niraparybem w stałej dawce początkowej (N = 315).

Jakiegokolwiek AEs bez względu na stopień nasilenia występowały istotnie częściej podczas terapii niraparybem w porównaniu do placebo: RR = 1,08 (95% CI: 1,03; 1,12), p = 0,0002, NNH = 15 (95% CI: 10; 30), podobnie jak i **AEs związane z leczeniem**: RR = 1,40 (95% CI: 1,28; 1,52), p < 0,0001, NNH = 4 (95% CI: 3; 5). Również ryzyko pojawienia się tych AEs w ≥ 3 stopnia nasilenia było znamienne, odpowiednio prawie 4-krotnie i blisko 10-krotnie większe w grupie pacjentek otrzymujących niraparyb w odniesieniu do grupy kontrolnej. Podczas stosowania niraparybu nie stwierdzono żadnego przypadku **zgonu**, ale w łącznym okresie obserwacji wystąpiły **AEs prowadzące do zgonu**, których częstość między analizowanymi grupami nie różniła się istotnie. Zaznaczyć także trzeba, że pomimo obserwowanego zwiększenia częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, zwłaszcza hematologicznych, większość z nich była kontrolowana przy pomocy modyfikacji dawkowania, a w badaniu *PRIMA* nie odnotowano jednocześnie pogorszenia jakości życia pacjentek. Ponadto niedawno opublikowane wyniki długoterminowej oceny bezpieczeństwa niraparybu (*Mirza 2020a*) wskazują, że częstość hematologicznych AEs, jak i konieczność zmniejszania dawki leczenia jest charakterystyczna dla początkowego okresu terapii,

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

a później maleje, co może sugerować, że profil bezpieczeństwa analizowanego leku poprawia się w czasie.

Jakiegokolwiek ciężkie AEs występowały w populacji ogólnej istotnie częściej w grupie niraparybu w porównaniu do placebo: RR = 2,46 (95% CI: 1,74; 3,48), $p < 0,0001$, NNH = 6 (95% CI: 4; 8), podobnie jak **zdarzenia tego rodzaju w ≥ 3 stopniu nasilenia**: RR = 9,91 (95% CI: 4,43; 22,19), $p < 0,0001$, NNH = 5 (95% CI: 4; 6). W przypadku pierwszych z nich znamienne różnice względem placebo utrzymały się także wśród chorych otrzymujących zindywidualizowaną dawkę początkową niraparybu, RR = 2,03 (95% CI: 1,35; 3,05), $p = 0,0007$, NNH = 8 (95% CI: 5; 18). Dla większości poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie NIR ogółem ryzyko wystąpienia w odniesieniu do placebo było znamienne większe (wartości RR mieściły się w zakresie 20,71-88,40 [największe dla hematologicznych AEs], ale jest to zrozumiałe biorąc pod uwagę znany już profil bezpieczeństwa analizowanego leku i zważywszy na brak aktywnego leczenia w grupie kontrolnej), zaznaczenia wymaga jednak fakt, że same odsetki występowania poszczególnych ciężkich AEs wynosiły przeważnie około 5-12%. Z kolei wprowadzenie zindywidualizowanej dawki początkowej skutkowało zmniejszeniem wartości RR dla poszczególnych ciężkich AEs, występujących istotnie częściej w grupie NIR ogółem niż placebo, a dla niektórych zdarzeń doprowadziło do utraty istotności między analizowanymi grupą NIR ISD a placebo (np. dla spadku liczby płytek krwi). Odsetki poszczególnych ciężkich AEs były w większości zauważalnie mniejsze podczas stosowania NIR ISD w odniesieniu do NIR FSD – dla **jakiegokolwiek ciężkich AEs** wartości te wyniosły odpowiednio 26,6% vs 35,2%, dla **zaburzeń krwi i układu chłonnego** 13,0% vs 20,6%, a dla **trombocytopenii** 4,1% vs 16,5%.

W populacji ogólnej badania istotnie większe ryzyko wystąpienia podczas terapii niraparybem dotyczyło **jakiegokolwiek AEs, zaburzeń krwi i układu chłonnego oraz trombocytopenii, które prowadziły do zakończenia terapii** – co wydaje się zrozumiałe, biorąc pod uwagę brak aktywnego leczenia w grupie kontrolnej. Wartość obliczonego dla nich ryzyka względnego wynosiła 4,87-27,78, ale same odsetki tych zdarzeń mieściły się w zakresie 3,7-12,0%. Podobne wartości znamiennego ryzyka względnego otrzymano dla **jakiegokolwiek AEs i zaburzeń krwi i układu chłonnego, prowadzących do zakończenia leczenia** w przypadku zestawienia grup NIR ISD i PBO (odpowiednio RR = 5,53 i RR = 27,38), ale już dla oceny **trombocytopenii** różnice między tymi grupami nie były istotne. Ogółem częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia były porównywalne między schematami zindywidualizowanej i stałej dawki początkowej niraparybu.

AEs prowadzące do redukcji dawki były częstsze 8-krotnie w przypadku dawki zindywidualizowanej niraparybu i 9-krotnie w populacji ogółem, natomiast w obu tych grupach **tymczasowe przerwanie**

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

leczenia na skutek zdarzeń niepożądanych było około 4,5 razy częstsze podczas terapii niraparybem w odniesieniu do placebo – na to również może mieć wpływ brak aktywnego leczenia w grupie kontrolnej. **AEs prowadzące do redukcji dawki i tymczasowego przerwania terapii** były rzadsze w grupie chorych otrzymujących dawkę zindywidualizowaną (odpowiednio 62,1% i 68,6%) w porównaniu do pacjentek ze stałą dawką początkową (75,2% i 82,5%). Ponadto odnotowano, że wśród pacjentek z wyjściową masą ciała < 77 kg lub początkową liczbą płytek krwi < 150 000/mm³, które otrzymały dawkę zindywidualizowaną niraparybu w postaci 200 mg/dzień w porównaniu do takich chorych leczonych stałą dawką początkową tego leku w postaci 300 mg/dzień (a więc niezgodnie ze schematem terapii zawartym w charakterystyce produktu leczniczego) mniejsza była częstość **tymczasowego przerwania leczenia** (68,0% vs 87,2%), jak i **redukcji dawki** (59,8% vs 84,0%).

W ramach oceny poszczególnych zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia bez względu na stopień nasilenia, po stronie niraparybu ogółem istotnie większe ryzyko wystąpienia dotyczyło hematologicznych zdarzeń niepożądanych, takich jak **niedokrwistość, trombocytopenia, spadek liczby białych krwinek, spadek liczby neutrofilów, neutropenia, spadek liczby płytek krwi i leukopenii** – zdarzenia te obserwowano od około 2 do nawet 22 razy częściej u pacjentek otrzymujących niraparyb. Także niektóre zdarzenia niehematologiczne pojawiały się częściej podczas terapii NIR – najczęstsze z nich obejmowały **nudności, zaparcia i bóle głowy**, których ryzyko wystąpienia w porównaniu do grupy kontrolnej było około 2 razy większe. Z kolei takie zdarzenia jak **bóle brzucha** czy **wzdęcia brzucha**, które można uznać za objawy związane z nowotworem, występowały istotnie rzadziej po podaniu niraparybu (odpowiednio RR = 0,71 i RR = 0,54), co można tłumaczyć korzystnym efektem leczenia w łagodzeniu objawów związanych z chorobą podstawową. Podobne wnioskowanie dla większości wymienionych w tym akapicie TEAEs dotyczy też porównania niraparybu stosowanego w zindywidualizowanej dawce początkowej z grupą kontrolną – różnicę stanowi natomiast utrata istotności statystycznej różnic w przypadku ryzyka występowania **bólu głowy, bezsenności, wymiotów i duszności** oraz pojawienie się znamienności wyników dla oceny **biegunki**, której ryzyko występowania w grupie NIR ISD było o 40% mniejsze niż w grupie placebo. Odsetki wielu poszczególnych odnotowanych w badaniu TEAEs były mniejsze w grupie NIR ISD w porównaniu do grupy NIR FSD (np. dla **niedokrwistości** [49,7% vs 70,8%], **trombocytopenii** [33,7% vs 52,4%], **jakiiegokolwiek TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia** [60,4% vs 75,9%], **trombocytopenii w ≥ 3 stopniu nasilenia** [14,8% vs 36,2%] czy **zaburzeń krwi i układu chłonnego w ≥ 3 stopniu nasilenia** [38,5% vs 60,3%]).

W dodatkowej analizie zestawiającej wyniki dla oceny hematologicznych AEs dla grup NIR ISD i NIR FSD z odpowiednio dopasowanymi grupami placebo, zarówno u pacjentek, które otrzymały

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

zindywidualizowaną dawkę, jak i stałą początkową niraparybu istotnie częściej występowały bez względu na stopień nasilenia: **niedokrwistość**, **trombocytopenia**, **spadek liczny płytek krwi**, **neutropenia** i **spadek liczny neutrofilów**, ale wartości obliczonego dla nich ryzyka względnego są w większości przypadków znacznie mniejsze dla NIR ISD, niż NIR FSD. Podobnie było dla oceny tych AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia, choć znamienne różnice między grupami stwierdzono tylko dla **trombocytopenii**, **niedokrwistości** i **neutropenii**. Ponadto w analizie uwzględniającej podział na chore w wieku > 65 i ≥ 65 lat także wykazano, że ryzyko wystąpienia **zdarzeń trombocytopenicznych**, **niedokrwistości** oraz **neutropenicznych** (zarówno ogółem, jak i w ≥ 3 stopniu nasilenia) jest istotnie wyższe podczas terapii niraparybem dla obu wyodrębnionych grup wiekowych.

10 Dyskusja

Raki jajnika (najczęściej o pochodzeniu surowicznym lub endometroidalnym), jajowodu i pierwotny nowotwór otrzewnej to nowotwory złośliwe, które ze względu na podobną charakterystykę kliniczną, leczenie, a także wspólną etiopatogenezę traktowane są jako jedna jednostka chorobowa, określana zbiorczo jako rak jajnika. Z uwagi na niespecyficzne objawy choroby, jedynie 25%-30% przypadków jest diagnozowanych na wczesnym stopniu zaawansowania, natomiast w pozostałych przypadkach rozpoznanie stawiane jest na późniejszych etapach rozwoju choroby, co znacznie pogarsza rokowanie pacjentek (APD Zejula 2021). Rak jajnika był w 2017 r. drugim najczęstszym nowotworem złośliwym dróg rodnych kobiet w Polsce, zaraz po raku trzonu macicy. W tym samym czasie rak jajnika był czwartym z kolei nowotworem złośliwym z największą liczbą zgonów wśród kobiet, zaraz po raku płuca, piersi i jelita grubego (Didkowska 2019). Podstawowymi metodami leczenia raka jajnika pozostaje zabieg chirurgiczny tzw. cytoredukcja, w którym dąży się do maksymalnego zmniejszenia liczby komórek nowotworowych oraz chemioterapia oparta na związkach platyny (Blecharz 2017, APD Zejula 2021). Pomimo stosunkowo wysokiej wrażliwości raka na chemioterapię, u około 75-85% pacjentek dochodzi do nawrotu choroby (Blecharz 2017, González-Martín 2019). Dlatego istotne z punktu widzenia chorych jest postępowanie mające na celu podtrzymanie odpowiedzi na leczenie po skutecznej chemioterapii pierwszej linii przez jak najdłuższy czas, a w tym celu wśród opcji terapeutycznych coraz częściej wykorzystuje się inhibitory PARP. Obecnie w Polsce dostępne są dwa programy lekowe, które umożliwiają leczenie podtrzymujące pacjentek z rakiem jajnika, przy czym tylko jeden z nich uwzględnia inhibitor PARP – olaparyb, ale dotyczy to nawrotowego raka jajnika wyłącznie w subpopulacji pacjentek z mutacją w genie BRCA (program B.80). Natomiast w programie lekowym opisany w załączniku B.50 kwalifikowane są pacjentki z zaawansowanym nowotworem jajnika, które nie otrzymywały wcześniej leczenia systemowego – pacjentki te w ramach programu otrzymują pierwszą linię chemioterapii opartej na platynie (karboplatyna + paklitaksel) wraz ze skojarzeniem z bewacyzumabem, po czym po zakończeniu chemioterapii bewacyzumab jest kontynuowany jako leczenie podtrzymujące do pełnych 18 cykli leczenia, bez konieczności oceny odpowiedzi na pierwszą linię chemioterapii (APD Zejula 2021).

Inhibitory PARP są nowymi lekami, umożliwiającymi terapię podtrzymującą pacjentkom z rakiem jajnika, która nie wymaga wizyt na oddziale szpitalnym w celu administracji leku – podaje je się doustnie, w przeciwieństwie np. do bewacyzumabu, który jest administrowany dożylnie. Może to mieć istotne znaczenie przy długoterminowym leczeniu podtrzymującym. Również profil bezpieczeństwa tych leków wydaje się bardziej korzystny w porównaniu z bewacyzumabem, któremu towarzyszą często zdarzenia krwotoków, zakrzepic czy perforacji żołądkowo-jelitowych (ChPL Avastin 2020). Stosowanie inhibitorów PARP może

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

się więc wiązać z poprawą jakości życia pacjentek cierpiących na raka jajnika, zapewniając jednocześnie wydłużenie okresu bez progresji po odpowiedzi na chemioterapię.

W związku z brakiem dostępnego, refundowanego leczenia, u pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika, które uzyskały obiektywną odpowiedź po pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny występuje niezaspokojona potrzeba skutecznego leczenia podtrzymującego, które umożliwiłoby maksymalne wydłużenie czasu do progresji choroby. Jednym z nowych inhibitorów PARP, którego efektywność była oceniana wśród pacjentek z rakiem jajnika, niezależnie od statusu mutacji genu *BRCA*, jest niraparyb – lek ten oceniano zarówno wśród chorych z nawrotowym rakiem po wcześniejszym leczeniu chemioterapią (próba *NOVA*), jak i wśród chorych nowo zdiagnozowanych, leczonych w 1 linii (badanie *PRIMA*). Celem niniejszej analizy była ocena niraparybu jako leku stosowanego w terapii podtrzymującej po udanej (obiektywna odpowiedź na leczenie) chemioterapii 1 linii leczenia nowo zdiagnozowanych pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika.

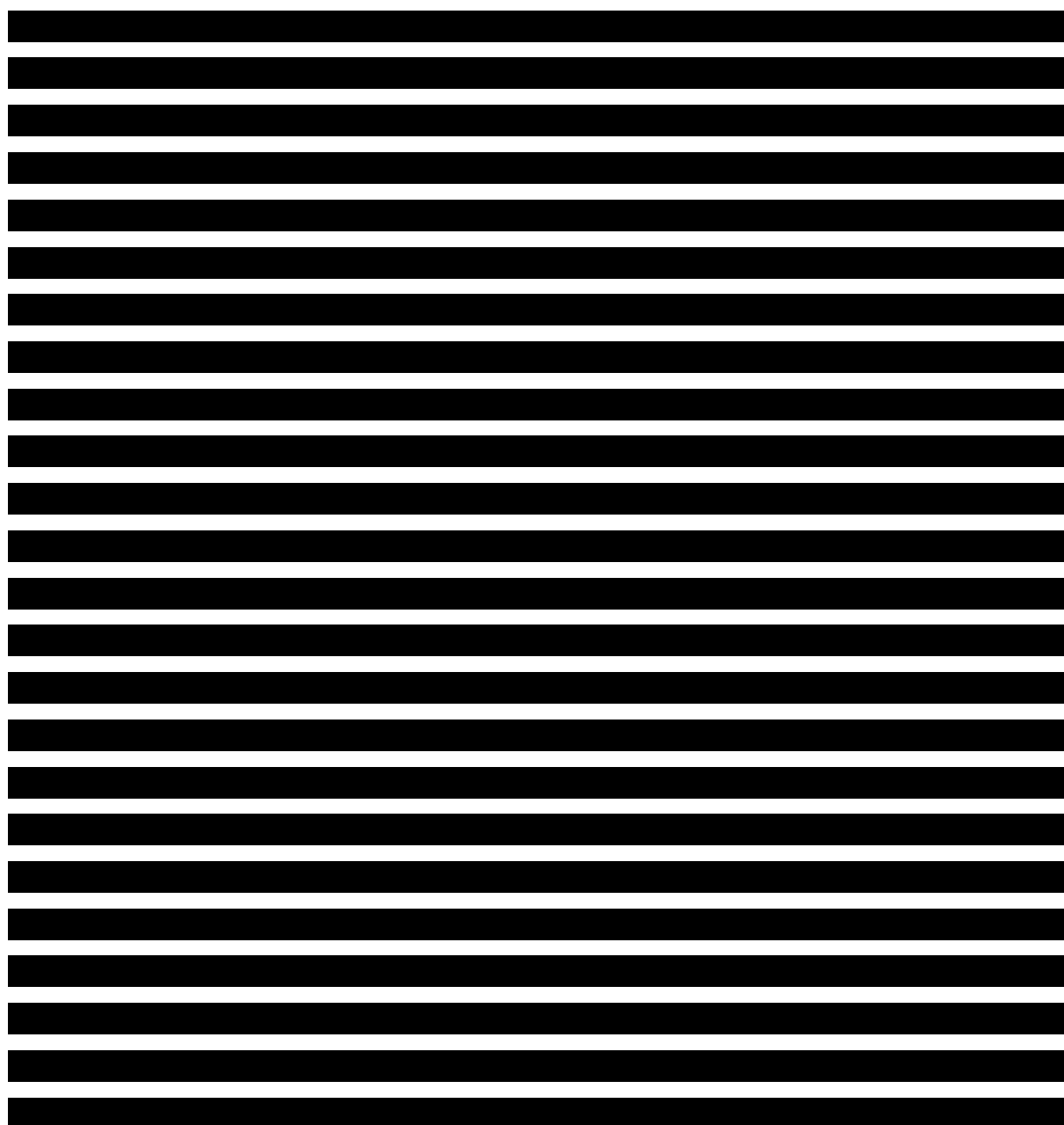
W ramach wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie porównujące bezpośrednio niraparyb w monoterapii podtrzymującej versus placebo u nowo zdiagnozowanych pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, z odpowiedzią na chemioterapię 1 linii opartą na związkach platyny – *PRIMA*. Badanie *PRIMA* było wiarygodną, dużą, dobrze zaprojektowaną próbą z randomizacją i podwójnym zaślepieniem.

W badaniu *PRIMA* odnotowano istotne wydłużenie mediany czasu do progresji lub zgonu z dowolnej przyczyny u pacjentek otrzymujących niraparyb, w porównaniu z grupą placebo – zarówno w całej analizowanej populacji, jak również w subpopulacji pacjentek z mutacjami genów odpowiedzialnych za rekombinację homologiczną (w tym z mutacjami w genach *BRCA*) oraz u chorych z prawidłowym mechanizmem rekombinacji homologicznej. Zaznaczyć należy, że choć efekt terapeutyczny niraparybu był liczbowo większy u pacjentek z upośledzeniem rekombinacji homologicznej ($HR = 0,43$), niż u chorych z populacji ogólnej ($HR = 0,62$) czy u chorych z brakiem mutacji w genach warunkujących rekombinację homologiczną ($HR = 0,68$), znamienne wyniki w każdej z tych podgrup potwierdzają zasadność leczenia niraparybem niezależnie od statusu mutacji *BRCA*. Wyniki badania *PRIMA* potwierdzają wcześniejsze obserwacje z badania *NOVA*, które również wskazywały na korzystny efekt leku wśród chorych z niezmutowanym genem *BRCA* – w badaniu *PRIMA* założono hipotezę, że niraparyb będzie skuteczny w populacji ogólnej pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, niezależnie od obecności mutacji genu *BRCA* lub innych warunkujących upośledzenie rekombinacji homologicznej DNA i hipoteza ta została potwierdzona.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

W ramach badania *PRIMA*, w momencie przeprowadzenia analizy końcowej PFS oceniono również przeżycie całkowite – okres obserwacji był jednak zbyt krótki, by uzyskać wystarczającą liczbę zdarzeń wymaganą do wiarygodnego wnioskowania, więc analiza ta miała jedynie charakter orientacyjny – odnotowano liczbowe zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie niraparybu w porównaniu z grupą kontrolną w całej populacji oraz wśród pacjentek z mutacjami genów odpowiedzialnych za rekombinację homologiczną, a wśród chorych z brakiem takich mutacji efekt był nawet istotny statystycznie, ale na ostateczne potwierdzenie korzystnego wpływu niraparybu na przeżycie należy poczekać do uzyskania większej liczby zdarzeń.



Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Profil bezpieczeństwa niraparybu obserwowany w badaniu *PRIMA* był akceptowalny i nie odbiegał od oczekiwanego dla tej grupy leków – obserwowano zdarzenia niepożądane częściej niż w grupie placebo, ale nie odnotowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa, które nie zostałyby zidentyfikowane w poprzednich badaniach nad niraparybem. Aktywnej terapii najczęściej towarzyszyły nudności, trombocytopenia, zmęczenie i osłabienie, a także bezsenność czy bóle głowy, a wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych stwierdzano głównie niedokrwistość oraz trombotocytopenię. Odsetek pacjentek, które zakończyły leczenie niraparybem z powodu trombocytopenii był przy tym niski (3,7%) i zbliżony do tego obserwowanego wcześniej w badaniu *NOVA* (4,3%). Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych była kontrolowana przy pomocy modyfikacji dawki (a w przypadku programu lekowego, monitorowanie i dostosowywanie leczenia jest standardową procedurą). Biorąc więc pod uwagę znaczne korzyści, jakie pacjentka uzyskuje z terapii podtrzymującej – w postaci wydłużenia czasu do progresji choroby, a w konsekwencji czasu do konieczności zastosowania uciążliwej i obciążającej chemioterapii – należy przyjąć, że obserwowane korzyści kliniczne przewyższają one ryzyko związane z leczeniem. Należy tutaj również przytoczyć fakt, że pomimo zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w badaniu *PRIMA* nie odnotowano pogorszenia jakości życia pacjentek – pomimo więc potencjalnego obciążenia, w odczuciu pacjentek terapia podtrzymująca nie ograniczała jakości ich życia, pozwalając utrzymać dłuższy okres remisji po udanej chemioterapii. Dodatkowo, niedawno opublikowane (*Mirza 2020a*) wyniki długoterminowej oceny bezpieczeństwa niraparybu, wykonanej w ramach badania *NOVA*, wskazują, że hematologiczne zdarzenia niepożądane obserwowane w trakcie terapii niraparybem występują najczęściej w początkowym okresie leczenia, a ich częstość maleje – podobnie jak konieczność zmniejszania dawki leczenia podtrzymującego. Można więc założyć, że tolerancja leku

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

poprawia się w czasie, co w dłuższej perspektywie może mieć wpływ na liczbę pacjentek chcących pozostać na terapii podtrzymującej, po opanowaniu początkowych zdarzeń niepożądanych przy pomocy redukcji dawki.

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

11 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne oceniające niraparyb w porównaniu z placebo w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika, leczonych w pierwszej linii – badanie *PRIMA*; należy mieć jednak na uwadze, że badania nad niraparybem w leczeniu podtrzymującym po odpowiedzi ma 1 linię chemioterapii opartej na platynie są prowadzone od niedawna (publikacja badania *PRIMA* pochodzi z 2019 roku), a lek został dopuszczony w tym wskazaniu do stosowania w USA 29 kwietnia 2020 roku, a w Unii Europejskiej 27 października 2020 roku; należy ponadto zaznaczyć, że badanie *PRIMA* było bardzo dobrej jakości (randomizacja, podwójne zaślepienie) i obejmowało stosunkowo liczną grupę pacjentek (733 chore);
- nie odnaleziono żadnych badań odzwierciedlających warunki rzeczywistej praktyki klinicznej leczenia ocenianej populacji niraparybem, co również może wynikać z krótkiej obecności leku na rynku.
- w badaniu *PRIMA* sprecyzowano, że histologia nowotworu musiała być surowicza lub endometrioidalna (lub taki typ histologiczny musiał dominować w masie guza), podczas gdy w programie lekowym nie definiowano kryteriów odnośnie typu histologicznego nowotworu. Nie wydaje się by różnice te miały duże znaczenie praktyczne, z uwagi na przeważający udział nowotworów o histologii surowiczej wśród nowotworów jajnika ogółem (*APD Zejula 2021*); podobna sytuacja występowała już w przypadku wniosku rozpatrywanego przez AOTMiT odnośnie objęcia refundacją olaparybu w populacji pacjentek z nowo diagnozowanym rakiem jajnika, gdzie wniosek również obejmował raka jajnika bez wyszczególnienia histologii, natomiast w głównym badaniu oceniającym olaparyb w tej populacji – *SOLO1*, uwzględniano pacjentki z rakiem o histologii surowiczej lub endometrioidalnej, ostatecznie analitycy AOTMiT nie uznali tego ograniczenia za istotne (*AWA Lynparza 2020*);
- W badaniu *PRIMA* wykluczono chore w III stopniu zaawansowania bez widocznej choroby resztkowej po pierwotnym zabiegu cytoredukcji, a także chore z więcej niż 2 zabiegami cytoredukcyjnym, co w praktyce może zawężyć populację badania w stosunku do populacji uwzględnianej w programie lekowym, gdzie nie wyklucza się takich pacjentek. Odnaleziono doniesienie konferencyjne (*Hollis 2020*), w którym symulacji poddano skuteczność niraparybu w populacji

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

chorych w III stopniu zaawansowania bez widocznej choroby resztkowej. Wyniki wskazywały na istotnie wyższą oczekiwaną efektywność leczenia niraparybu w grupie pacjentek nieobjętych badaniem *PRIMA*, w porównaniu do populacji odpowiadającej pacjentkom ocenianym w tym badaniu – tym samym analizę prowadzoną w ramach próby *PRIMA* można uznać za konserwatywną, gdyż uwzględnienie tych pacjentek może polepszyć oczekiwane wyniki dla niraparybu. Tym samym, uwzględniona w programie lekowym populacja powinna odnosić co najmniej takie korzyści z terapii niraparybem, jak populacja w badaniu *PRIMA* (a w praktyce efektywność niraparybu w szerszej populacji może być wyższa).

Ograniczenia odnalezionych badań

- w badaniu *PRIMA* początkowo leczono wszystkie pacjentki ustaloną dawką początkową wynoszącą 300 mg (grupa FSD), natomiast po wprowadzeniu późniejszej poprawki do protokołu, umożliwiono zastosowanie zindywidualizowanej dawki (grupa ISD) – u chorych z niską masą ciała (< 77 kg) lub z małą liczbą płytek krwi (< 150 tys./mm³) – zmiana podyktowana była próbą ograniczenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych, które pojawiały się często wśród pacjentek o takiej charakterystyce (w świetle wyników badania *NOVA*); w związku ze zmianą, część pacjentek, które powinny otrzymać niższą dawkę leku, otrzymywała lek w większej dawce, co mogło zostać odzwierciedlone w wynikach bezpieczeństwa dla całej badanej grupy – natomiast w odniesieniu do skuteczności klinicznej – analizy eksploracyjne w podgrupach pacjentek FSD oraz ISD wskazywały, że kierunek efektu (ocena PFS) w tych podgrupach był zgodny z wynikiem głównej analizy;
- zestawienia odsetków występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla porównania danych NIR ISD vs NIR FSD wskazuje na widoczne zmniejszenie ich częstości podczas terapii niraparybem w zindywidualizowanej dawce początkowej; obserwacje te należy traktować z pewną ostrożnością, gdyż pierwsza z tych grup, ze względu na krótszy okres obserwacji (poprawka do protokołu wprowadzona w trakcie trwania badania), odbyła mniejszą liczbę cykli terapii, a tym samym była krócej ekspozowana na leczenie (w dacie odcięcia danych 17 maja 2019 r. mediana ta wyniosła 11,1 miesiąca w dawce zindywidualizowanej i 16,6 miesiąca w stałej dawce początkowej) co mogło wpłynąć na wyniki; z drugiej strony – doniesienia dla niraparybu wskazują, że większość zdarzeń niepożądanych występuje na początku terapii co pozwala przypuszczać, iż nawet po uzyskaniu zbliżonego okresu obserwacji w dwóch grupach (ISD i FSD) częstość zdarzeń niepożądanych będzie niższa w grupie ze zindywidualizowanym dawkowaniem.

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- w badaniu *PRIMA* głównym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), natomiast przeżycie całkowite – kluczowym dodatkowym punktem końcowym; pomimo że OS nie był oceniany jako główny punkt końcowy, badanie będzie miało wystarczającą moc statystyczną by wykazać istotne różnice w ocenie OS dla populacji ogólnej (po odnotowaniu wystarczającej liczby zgonów w zaplanowanej analizie końcowej OS);
- w badaniu *PRIMA* opublikowano wyniki analizy końcowej przeżycia wolnego od progresji choroby – przy okazji tej analizy wykonano również analizę *interim* przeżycia całkowitego, ale z uwagi na małą liczbę zdarzeń (około 11%) dane są jeszcze niedojrzałe i uzyskane wyniki mogą ulec zmianie w dalszym okresie obserwacji przeżycia całkowitego;
- w głównej publikacji *González-Martín 2019* do badania *PRIMA* nie przedstawiono szczegółowo wyników dla punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (PROs) – przedstawiono jedynie średni wynik oceny według skali FOSI w trakcie kolejnych wizyt, jednak z uwagi na bardzo zbliżone wartości w grupie niraparybu oraz placebo odczytanie danych z wykresu okazało się niemożliwe (zbyt duże zagęszczenie jednokolorowych znaczników), więc konieczne było wykorzystanie danych prezentowanych na doniesieniach konferencyjnych oraz z innych materiałów źródłowych, co ogranicza ich dostępność i szczegółowość – w doniesieniu konferencyjnym *Pothuri 2020* wyniki oceny PROs przedstawiono na wykresach, nie podano wartości liczbowych, więc wszystkie wyniki trzeba było odczytać z wykresów. W dokumencie *EPAR 2020* przedstawiono niewiele danych dotyczących PROs, więc każdorazowo, gdy była dostępna wartość liczbową korzystano z dokumentu *EPAR 2020*, w przeciwnym razie wartości odczytywano z wykresów w doniesieniu *Pothuri 2020*. Wszystkie wyniki dotyczące różnic między grupami w danym punkcie czasowym oraz zmian wartości wewnątrz grupy w czasie pochodzą z własnych obliczeń. Otrzymane wyniki mają więc ograniczoną wiarygodność.

12 Wnioski końcowe

Nowo zdiagnozowany, zaawansowany rak jajnika jest nowotworem stosunkowo dobrze odpowiadającym na chemioterapię opartą na platynie, ale z dużym ryzykiem nawrotu po zakończeniu leczenia pierwszej linii. Dlatego z perspektywy pacjentek istotna jest możliwość wdrożenia leczenia podtrzymującego, które ma na celu maksymalne wydłużenie okresu bez progresji choroby po udanej chemioterapii. Odpowiedzią na tę niezaspokojoną potrzebę może być monoterapia podtrzymująca niraparybem – stosowanym doustnie inhibitorem PARP wykazującym skuteczne działanie niezależnie od obecności mutacji *BRCA*.

W wiarygodnym badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *PRIMA* wykazano, że **zastosowanie niraparybu zamiast placebo (strategia uważnej obserwacji) w populacji ogółem, tj. niezależnie od obecności mutacji genów rekombinacji homologicznej (m.in. *BRCA*), istotnie redukuje ryzyko progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, co z kolei przekłada się na wydłużenie mediany czasu do progresji**. W szerokiej grupie pacjentek, która odpowiada populacji obserwowanej w codziennej praktyce klinicznej, włączenie niraparybu pozwoliło na wydłużenie mediany czasu do progresji lub zgonu o blisko 6 mies. przy redukcji ryzyka tak zdefiniowanego zdarzenia o 38% (HR = 0,62 [95% CI: 0,50; 0,76]). Obserwacja ta dotyczy zarówno:

- pacjentek z mutacjami genów odpowiedzialnych za rekombinację homologiczną DNA (w tym z mutacjami genów *BRCA*), u których zastosowanie leczenia podtrzymującego niraparybem pozwoliło na ponad 2-krotne wydłużenie mediany czasu do progresji a tym samym na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu o 57% (HR = 0,43 [95% CI: 0,31; 0,59]);
- chorych bez mutacji ograniczających możliwość rekombinacji homologicznej DNA, wśród których mediana czasu do progresji wzrosła o około 3 mies. co odpowiada 32% (HR = 0,68 [95% CI: 0,49; 0,94]) redukcji ryzyka progresji lub zgonu.

Z uwagi na negatywny wpływ chemioterapii na jakość życia istotnym i oczekiwanym efektem leczenia podtrzymującego jest wydłużenie czasu do kolejnych terapii. **Zastosowanie niraparybu w leczeniu podtrzymującym pozwala na istotne odsunięcie w czasie kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST), a tym samym pozwala na utrzymanie pacjentek w lepszej kondycji / jakości życia w dłuższym okresie czasu**. Co także istotne, samo włączenie terapii podtrzymującej niraparybem nie powoduje pogorszenia jakości życia leczonych, nawet pomimo raportowanych zdarzeń niepożądanych, w tym o charakterze hematologicznym (m.in. trombocytopenia, niedokrwistość), które z kolei z powodzeniem mogą być kontrolowane przez odpowiednie modyfikacje dawkowania.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Dane dotyczące przeżycia całkowitego w momencie odcięcia danych nie były wystarczająco dojrzałe do wyciągnięcia wiarygodnych wniosków.

Wprowadzenie refundacji niraparybu w monoterapii podtrzymującej dla pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, które uzyskały obiektywną odpowiedź na pierwszą linię chemioterapii opartej na platynie pozwoli na zwiększenie dostępu do skutecznego leczenia dla tych chorych, istotne wydłużenie czasu do progresji choroby i kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego, co może znacznie przyczynić się do poprawy ich jakości życia.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

13 Załączniki

13.1 Odsetek pacjentów wypełniających formularz FOSI

W badaniu *PRIMA* przedstawiono informacje odnośnie odsetka pacjentek wypełniających kwestionariusz FOSI na każdej z planowanych wizyt, gdzie ocena tego narzędzia była wykonywana (stosunek liczby pacjentek wypełniających formularz do liczby pacjentek, które powinny wypełnić formularz na danej wizycie). Przez większość wizyt kontrolnych odsetek ten utrzymywał się na wysokim poziomie (> 90%) i dopiero w ocenie w 27 cyklu odnotowano spadek poniżej 90%: 81,3% w trakcie wizyty w 27 cyklu oraz 83,3 w trakcie wizyty w 30 cyklu leczenia. Informacje te podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 52).

Tabela 52. Odsetek pacjentek wypełniających formularzy FOSI w trakcie kolejnych wizyt w ramach określonych cykli leczenia, NIR vs PBO, badanie *PRIMA*.

Etap leczenia	NIR, n/N (%)	PBO, n/N (%)	RR (95% CI) *	RD (95% CI) *
Skryning	483/487 (99,2%)	242/246 (98,4%)	1,01 (0,99; 1,03) p = 0,3746	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3735
Cykl 3	424/441 (96,1%)	221/232 (95,3%)	1,01 (0,98; 1,04) p = 0,5961	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5954
Cykl 5	352/375 (93,9%)	185/196 (94,4%)	0,99 (0,95; 1,04) p = 0,8000	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,8002
Cykl 7	316/344 (91,9%)	158/177 (89,3%)	1,03 (0,97; 1,09) p = 0,3492	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3462
Cykl 9	285/299 (95,3%)	125/138 (90,6%)	1,05 (0,99; 1,12) p = 0,0924	0,05 (-0,01; 0,10) p = 0,0872
Cykl 11	254/266 (95,5%)	99/109 (90,8%)	1,05 (0,99; 1,12) p = 0,1319	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,1255
Cykl 13	231/249 (92,8%)	97/98 (99,0%)	0,94 (0,90; 0,98) p = 0,0015	-0,06 (-0,10; -0,02) NNH = 17 (11; 42) p = 0,0013
Cykl 15	185/198 (93,4%)	74/83 (89,2%)	1,05 (0,96; 1,14) p = 0,2720	0,04 (-0,03; 0,12) p = 0,2653
Cykl 18	100/109 (91,7%)	38/39 (97,4%)	0,94 (0,87; 1,02) p = 0,1201	-0,06 (-0,13; 0,01) p = 0,1193
Cykl 21	56/61 (91,8%)	21/22 (95,5%)	0,96 (0,85; 1,08) p = 0,5173	-0,04 (-0,15; 0,07) p = 0,5190
Cykl 24	30/33 (90,9%)	8/8 (100,0%)	0,95 (0,78; 1,15) p = 0,6051	-0,09 (-0,27; 0,09) p = 0,3254
Cykl 27	13/16 (81,3%)	5/5 (100,0%)	0,87 (0,62; 1,22) p = 0,4105	-0,19 (-0,48; 0,11) p = 0,2098
Cykl 30	5/6 (83,3%)	4/4 (100,0%)	0,87 (0,54; 1,42) p = 0,5830	-0,17 (-0,57; 0,24) p = 0,4164

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

13.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

13.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2020*).

Tabela 53. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły w dużym prawdopodobieństwie wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 54. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 55. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.		2.7a.		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej		Ocena w części drugiej		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej				Pośrednie
		Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 56. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 57. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 58. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 59. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

13.2.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 60).

Tabela 60. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

13.2.3 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku niewłączenie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 61. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych:

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>		uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%†$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\%†$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (<i>study's setting</i>)

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			ramy czasowe okresu obserwacji
			RCTs
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
			nie-RCT
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku, gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisane go leczenia (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

13.2.4 Skala FOSI

Skala FOSI (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptoms Index*) jest narzędziem służącym ocenie funkcjonowania pacjentek z rakiem piersi, opracowanym przez organizację FACIT. Narzędzie to jest podzbiorem większego kwestionariusza (*FACIT-O*), zawierającym 8 elementów. Pacjentka udziela odpowiedzi na pytania odnośnie objawów choroby występujących w czasie poprzednich 7 dni (brak energii, wymioty, ból, nudności, opuchlizna w okolicach brzucha, obawa o pogorszenie objawów, stopień zadowolenia z życia, obecność skurczy w okolicy brzusznej) używając 5-stopniowej skali typu Likert, gdzie 0 oznacza brak zgody z przedstawionym pytaniem (odpowiedź „wcale nie”), natomiast 4 oznacza największą zgodę z przedstawionym pytaniem (odpowiedź „bardzo”). Wyniki skali mieści się w zakresie od 0 (silnie objawowy) do 32 (bezbobjawowy). Pozycje określone negatywnie są odwracane poprzez odjęcie odpowiedzi od „4”. Po odwróceniu odpowiednich pozycji wszystkie pozycje podskali są sumowane do sumy, która jest wynikiem FOSI. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia (*González-Martín 2019, FACIT 2020*). W przypadku oceny jakości życia, wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Klinicznie istotna zmiana wynosi ± 2 punkty (*Pothuri 2020*).

13.2.5 EQ-5D-5L (EuroQol 5-Dimension 5-Level)

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie.

Jako następny element oceny choroby określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, przyjmującej wartości 0-100, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia (HUI, z ang. *Health utility index*) i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia (QoL).

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia (*Brooks 1996*).

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

13.2.6 EORTC-QLQ-C30

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia (*Global health status/QoL*), domenę oceniającą funkcjonalność (fizyczność, rola społeczna, emocje, poznanie i funkcjonowanie społeczne), domenę oceniającą objawy (zmęczenie, nudności i wymioty, ból, duszności, bezsenność, zmniejszenie apetytu, zaparcia, biegunka, problemy finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków). Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatnie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo. Wynik oceny ogólnego stanu zdrowia i jakości życia (*Global health status/QoL*) przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Wynik domeny oceniającej funkcjonalność przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie. Wynik domeny oceniającej objawy również przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów.

Wyższy wynik kwestionariusza oznacza poprawę jakości życia w przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia oraz podskali oceniającej funkcjonalność, natomiast w przypadku podskali objawów wyższy wynik oznaczał pogorszenie jakości życia (*Dancey 2004*).

Klinicznie istotna zmiana wynosi ± 10 punktów (*Pothuri 2020*).

13.2.7 EORTC-QLQ-OV28

Moduł QLQ-OV28 to dodatkowy moduł do kwestionariusza QLQ-C30, ukierunkowany na ocenę jakości życia pacjentek z rakiem jajnika. Obejmuje dwie domeny oceniających aspekty specyficzne dla chorych z takim nowotworem, domenę oceniającą funkcjonalność (obraz ciała, seksualność, stosunek do choroby/leczenia) oraz domenę oceniającą objawy (objawy brzuszne/żołądkowo-jelitowe, neuropatia obwodowa, objawy hormonalne/menopauzalne, inne skutki uboczne chemioterapii, utrata włosów). Wyniki obydwu domen przyjmują wartości 0-100, gdzie wyższy wynik w przypadku domeny funkcjonalności oznacza lepsze funkcjonowanie, a w przypadku domeny oceniającej objawy – wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów (*González-Martín 2019, Pothuri 2020*).

Klinicznie istotna zmiana wynosi ± 10 punktów (*Pothuri 2020*).

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

13.1 Szczegółowe wyniki oceny ROB2 badania *PRIMA*

Tabela 62. Wynik oceny ROB2 badania *PRIMA*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>PRIMA</i>	
Oceniane porównanie	NIR vs PBO	
Oceniane punkty końcowe	OS, PFS, PFS2, TFST, zmiany wyniku FOSI, AEs ogółem	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna z wykorzystaniem systemu internetowego, ze stratyfikacją względem odpowiedzi na wcześniejszą chemioterapię (całkowita vs częściowa), wcześniejszej terapii neoadjuwantowej (brak vs obecna), oraz statusu mutacji genów rekombinacji homologicznej (brak vs obecne vs nie określono)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaznaczono, że randomizację prowadzono utrzymując zaślepienie
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyki wyjściowe zostały określone jako dobrze zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Badanie prowadzono w układzie podwójnego zaślepienia
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Badanie prowadzono w układzie podwójnego zaślepienia
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Tak, punkty końcowe skuteczności oceniano w populacji ITT, natomiast bezpieczeństwa w populacji chorych otrzymujących przynajmniej 1 dawkę leczenia, dla oceny jakości życia chorych z brakującymi wynikami cenzorowano, ale dane były dostępne dla większości pacjentek (> 97%)

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	W badaniu nie utracono pacjentów z obserwacji, dla każdego ocenianego punktu końcowego dane były dostępne dla > 97% chorych poddanych randomizacji
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Progresję w obrazie radiologicznym oceniała niezależna komisja nieświadoma przydzielenia pacjentów do grup leczenia, w takim samym zaplanowanym terminie dla obu ocenianych grup. Ocena zgonów, czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii oraz zdarzeń niepożądanych była obiektywna, gdyż zdarzenia były dobrze zdefiniowane. Ocenę jakości życia prowadzono przy użyciu zwalidowanego narzędzia
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odsłepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
	Ogółem	
	Niskie	

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

13.2 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 63. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2.

<i>Gong 2020</i>	<i>Ibrahim 2020</i>	<i>Jiang 2020</i>	<i>Lin 2021</i>	<i>Ruscito 2020</i>	<i>Shao 2020</i>	<i>Stemmer 2020</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]						
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Podano słowa kluczowe, przejrano 3 bazy danych, podano zakres czasowy wyszukiwania i stosowane ograniczenia (zaznaczono, że nie było ograniczeń czasowych, językowych czy typu publikacji)
Podano słowa kluczowe, przejrano 3 bazy danych, podano stosowane ograniczenia	Podano słowa kluczowe, przejrano 3 bazy danych, podano zakres czasowy wyszukiwania i stosowane ograniczenia	Podano słowa kluczowe, przejrano 5 baz danych, podano zakres czasowy wyszukiwania i stosowane ograniczenia	Podano słowa kluczowe, przejrano 5 baz danych, podano zakres czasowy wyszukiwania i stosowane ograniczenia	Podano słowa kluczowe, przejrano 3 bazy danych, podano zakres czasowy wyszukiwania i stosowane ograniczenia	Podano słowa kluczowe, przejrano 5 baz danych, podano zakres czasowy wyszukiwania i stosowane ograniczenia	
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]						
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Nie podano liczby analityków przeprowadzających selekcję publikacji		Nie podano liczby analityków przeprowadzających selekcję publikacji			Nie podano liczby analityków przeprowadzających selekcję publikacji	
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
				Nie podano liczby analityków przeprowadzających ekstrakcję danych		Nie podano liczby analityków przeprowadzających ekstrakcję danych
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Podano tylko ogólne przyczyny wykluczenia badań	Podano tylko ogólne przyczyny wykluczenia badań	Podano tylko ogólne przyczyny wykluczenia badań	Podano tylko ogólne przyczyny wykluczenia badań		Podano tylko ogólne przyczyny wykluczenia badań	Nie podano przyczyny wykluczenia badań
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,						

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

<i>Gong 2020</i>	<i>Ibrahim 2020</i>	<i>Jiang 2020</i>	<i>Lin 2021</i>	<i>Ruscito 2020</i>	<i>Shao 2020</i>	<i>Stemmer 2020</i>
dla badań bez randomizacji						
czynniki zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]						
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO					
NIE SPEŁNIONO	Wyniki analizy RoB przedstawiono skrótowo, bez szczegółów odnośnie poszczególnych badań i bez wykresów	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]						
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Autorzy zadeklarowali brak ze-wnętrznego finansowania oraz zadeklarowali brak konfliktu interesów	Autorzy zadeklarowali brak zewnętrznego finansowania oraz zadeklarowali brak konfliktu interesów	Autorzy przedstawili źródło finansowania przeglądu oraz zadeklarowali brak konfliktu interesów	Autorzy przedstawili źródło finansowania przeglądu oraz zadeklarowali brak konfliktu interesów	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak ze-wnętrznego finansowania	Autorzy przedstawili źródło finansowania przeglądu oraz zadeklarowali brak konfliktu interesów	Autorzy zadeklarowali brak ze-wnętrznego finansowania oraz zadeklarowali brak konfliktu interesów
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, w których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

13.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Publikacje włączone do analizy niraparybu

- González-Martín 2019 (PRIMA)** González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Baumann K, Jardon K, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O’Cearbhaill RE, Lund B, Backes F, Barretina-Ginesta P, Haggerty AF, Rubio-Pérez MJ, Shahin MS, Mangili G, Bradley WH, Bruchim I, Sun K, Malinowska IA, Li Y, Gupta D, Monk BJ. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(25):2391-2402
- Dhalstrand 2020 (doniesienie konferencyjne)** Dahlstrand H, Pothuri B, Graybill W, de La Motte Rouge T, McCormick C, Heitz F, Baurin JF, Yong L, Monk BJ, González-Martín A. Efficacy and safety of niraparib in older patients (PTS) with advanced ovarian cancer (OC): results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Trial. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(Suppl 4):A1–A141;A347; 10.1136/ijgc-2020-ESGO.123
- Graybill 2020 (doniesienie konferencyjne)** Graybill W, Mirza M, González Martín A, O’Malley DM, Gaba L, Yap OWS, Guerra E, Rose PG, Baurain J, Ghamande S, Denys H, Prendergast E, Pisano C, Follana P, Braicu EL, Calvert PM, Korach J, Li Y, Gupta D, Monk BJ. Efficacy on individualized starting dose (ISD) and fixed starting dose (FSD) of niraparib per investigator-assessment (IA) in newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC). *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(Suppl 3):A1–A210:13; IGCS20_1440; 10.1136/ijgc-2020-IGCS.13
- González-Martín 2019a (doniesienie konferencyjne)** González Martín A, Pothuri B, Vergote IB, Christensen RD, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Backes F, Baumann K, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O’Cearbhaill RE, Lund B, Li Y, Gupta D, Monk BJ. LBA1 - Niraparib therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer (PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study). *Annals of Oncology*. 2019;30:v893. doi:10.1093/annonc/mdz394.052
- Mirza 2020 (doniesienie konferencyjne)** Mirza MR, Gonzalez Martin A, Graybill W, O’Malley DM, Gaba L, Yap OWS, Guerra EM, Rose PG, Baurain J-F, Ghamande SA, denys H, Prendergast E, Pisano C, Follana P, Baumann K, Calvert P, Korach J, Li Y, Gupta D, Monk BJ. Evaluation of an individualized starting-dose of niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. *JCO*. 2020;38(15_suppl):6050-6050. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6050
- Pothuri 2020 (doniesienie konferencyjne)** Pothuri B, Han S, Chase D, Heitz F, Burger R, Gaba L, Van Le L, Guerra E, Bender D, Korach J, Cloven N, Follana P, Baurain JF, Pisano C, Peen U, Maenpaa J, Bacque E, Li Y, González-Martín A, Monk BJ. Patient-Reported Outcomes in Patients Receiving Niraparib in the PRIMA/ENGOTOV26/GOG-3012 Trial. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S551-S589. 10.1016/annonc/annonc276
- Monk 2019 (doniesienie konferencyjne)** Monk BJ, Mirza MR, Vergote I, Li Y, Malinowska I, Gupta D, Graybill WA, Pothuri B, Gonzalez-Martín 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*. 2019;154:3-4. doi:10.1016/j.ygyno.2019.04.018

13.4 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Eakin CM, Ewongwo A, Pendleton L, Monk BJ, Chase DM. Real world experience of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor use in a community oncology practice. *Gynecol Oncol* 2020

Nieprawidłowa populacja - retrospektywne badanie oceniające stosowanie olaparybu, niraparybu lub rukaparybu w leczeniu nawrotowego (*recurrent*) raka jajnika, pierwotnego raka otrzewnej lub raka jajowodu bądź w leczeniu podtrzymującym; w badaniu zaznaczono, że 1 wcześniejszą linię chemioterapii otrzymało 5 chorych, ale nie wiadomo, czy stosowały one niraparyb i nie przedstawiono dla nich osobnych wyników

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- 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; 15(36):4197-4206
- Zhang J, Zheng H, Gao Y, Lou G, Yin R, Ji D, Li W, Wang W, Xia B, Wang D, et al. Phase I Pharmacokinetic Study of Niraparib in Chinese Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *Oncologist* 2019
- Nieprawidłowa populacja - retrospektywne badanie oceniające terapię podtrzymującą niraparybem u pacjentek z nawrotowym (*recurrent*) rakiem jajnika
- Nieprawidłowa populacja - badanie I fazy oceniające farmakokinetykę i bezpieczeństwo stosowania niraparybu u pacjentek z Chin z epitelialnym rakiem jajnika - w badaniu nie podano, że analizowane chore miały nowo zdiagnozowaną jednostkę chorobową, ale część pacjentek otrzymujących dawkę 300 mg (9/12) stosowało wcześniej 1 linię chemioterapii (nie podano jednak osobnych wyników oceny bezpieczeństwa dla tych pacjentek)

13.5 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Gong 2020** Gong H, Nie D, Huang Y, Li Z. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor regimens for ovarian cancer in phase III randomized controlled trials: A network meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30(10):1576-1582
- Haddad 2020** Haddad G, Saadé MC, Eid R, Haddad FG, Kourie HR. PARP inhibitors: a tsunami of indications in different malignancies. *Pharmacogenomics* 2020; 21(3):221-230
- Ibrahim 2020** Ibrahim EM, Refae AA, Bayer AM, Sagr ER. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: A meta-analysis. *Future Oncol* 2020; 16(10):585-596
- Jiang 2020** Jiang Y, Zhao J, Zhang L, Tian S, Yang T, Wang L, Zhao M, Yang Q, Wang Y, Yang X. Evaluation of the Efficacy and Safety of PARP Inhibitors in Advanced-Stage Epithelial Ovarian Cancer. *Front Oncol* 2020; 10
- Lee 2020** Lee EK, Matulonis UA. Emerging drugs for the treatment of ovarian cancer: a focused review of PARP inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs* 2020; 25(2):165-188
- Lin 2021** Lin Q, Liu W, Xu S, Shang H, Li J, Guo Y, Tong J. PARP inhibitors as maintenance therapy in newly diagnosed advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2021; 128(3):485-493
- Ruscito 2020** Ruscito I, Bellati F, Ray-Coquard I, Mirza MR, du Bois A, Gasparri ML, Costanzi F, De Marco MP, Nuti M, Caserta D, Pignata S, Dorigo O, Sehouli J, Braicu EI. Incorporating Parp-inhibitors in Primary and Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-analysis of 12 phase II/III randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2020; 87
- Shao 2020** Shao F, Liu J, Duan Y, Li L, Liu L, Zhang C, He S. Efficacy and safety of PARP inhibitors as the maintenance therapy in ovarian cancer: A meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Biosci Rep* 2020; 40(3)
- Stemmer 2020** Stemmer A, Shafran I, Stemmer SM, Tsoref D. Comparison of Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors (PARPis) as Maintenance Therapy for Platinum-Sensitive Ovarian Cancer: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2020; 12(10)
- Tew 2020** Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, Maxian K, Banerjee S, Bookman M, Jones MB, Lee JM, Lheureux S, Liu JF, Moore KN, Muller C, Rodriguez P, Walsh C, Westin SN, Kohn EC. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020:JCO2001924

13.6 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Bahena-González A, Toledo-Leyva A, Gallardo-Rincón D. PARP inhibitors in ovarian cancer: Evidence for maintenance and treatment strategies. *Chin Clin Oncol* 2020; 9(4)
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące zastosowanie inhibitorów PARP w terapii raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

<p>Banerjee SN, Lord CJ. First-line PARP inhibition in ovarian cancer — standard of care for all?. <i>Nat Rev Clin Oncol</i> 2020; 17(3):136-137</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające badania oceniające stosowanie inhibitorów PARP (w tym w skojarzeniu) w pierwszej linii leczenia raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p>
<p>Borrelli EP, McGladrigan CG. Real-world evidence of poly ADP-ribose polymerase inhibitors in the treatment of ovarian cancer: A systematic literature review. <i>J Oncol Pharm Pract</i> 2020</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie dowodów naukowych na temat stosowania PARP w terapii raka jajnika w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej; nie odnaleziono badań dotyczących niraparybu</p>
<p>Cerrato A, Morra F, Celetti A. Use of poly ADP-ribose polymerase [PARP] inhibitors in cancer cells bearing DDR defects: The rationale for their inclusion in the clinic. <i>J Exp Clin Cancer Res</i> 2016; 35(1)</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat zastosowania inhibitorów PARP w terapii przeciwnowotworowej u pacjentów, u których wykryto geny kodujące białka biorące udział w szlaku odpowiedzi na uszkodzenia DNA (DDR) ; nie przedstawiono wyników dotyczących niraparybu</p>
<p>Chen Y, Du H. The promising PARP inhibitors in ovarian cancer therapy: From Olaparib to others. <i>Biomed Pharmacother</i> 2018; 99:552-560</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat zastosowania inhibitorów PARP w terapii raka jajnika; nie przedstawiono wyników dotyczących niraparybu, wymieniono jedynie próbę PRIMA jako badania, w której trwa rekrutacja pacjentów</p>
<p>Cook SA, Tinker AV. PARP Inhibitors and the Evolving Landscape of Ovarian Cancer Management: A Review. <i>BioDrugs</i> 2019; 33(3):255-273</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny opisujący stosowanie inhibitorów PARP w terapii nabłonkowego raka jajnika; przedstawiono informacje na temat badania PRIMA jak próbie w toku, bez podania wyników</p>
<p>Da Costa A, Haines IE, Gabor Miklos GL, Dekker TJA, Gonzalez-Martin A, Monk BJ, Ray-Coquard I, Perol D, Pujade-Lauraine E. PARP inhibitors in ovarian cancer. <i>New Engl J Med</i> 2020; 382(16):1572-1573</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - list do edytorów na temat badania PRIMA; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p>
<p>Essel KG, Moore KN. Niraparib for the treatment of ovarian cancer. <i>Expert Rev Anticancer Ther</i> 2018; 18(8):727-733</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące niraparyb w terapii raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p>
<p>Ethier JL, Lheureux S, Oza AM. The role of niraparib for the treatment of ovarian cancer. <i>Future Oncol</i> 2018; 14(25):2565-2577</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące niraparyb w terapii raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p>
<p>Franzese E, Centonze S, Diana A, Carlino F, Guerrera LP, Di Napoli M, De Vita F, Pignata S, Ciardiello F, Orditura M. PARP inhibitors in ovarian cancer. <i>Cancer Treat Rev</i> 2019; 73:1-9</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące zastosowanie inhibitorów PARP w terapii raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p>
<p>González-Martín A, Sánchez-Lorenzo L, Bratos R, Márquez R, Chiva L. First-line and maintenance therapy for ovarian cancer: Current status and future directions. <i>Drugs</i> 2014; 74(8):879-889</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące 1. linię leczenia i leczenie podtrzymujące w terapii raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p>
<p>Gourd E. Niraparib improves progression-free survival in ovarian cancer. <i>Lancet Oncol</i> 2019; 20(11):e615</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - krótkie opracowanie na temat badania PRIMA; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p>
<p>Gu L, Du N, Jin Q, Li S, Xie L, Mo J, Shen Z, Mao D, Ji J, Khadaroo PA, Chen B. Magnitude of benefit of the addition of poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors to therapy for malignant tumor: A meta-analysis. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 2020; 147</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą na temat dodania inhibitorów PARP do terapii przeciwnowotworowej; nie przedstawiono danych na temat niraparybu</p>
<p>Haddad FG, Karam E, Moujaess E, Kourie HR. Poly-(ADP-ribose) polymerase inhibitors: Paradigm shift in the first-</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące zastosowanie inhibitorów PARP w 1. linii terapii raka</p>

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

<p>line treatment of newly diagnosed advanced ovarian cancer. <i>Pharmacogenomics</i> 2020; 21(10):721-727</p> <p>Jessmon P, Boulanger T, Zhou W, Patwardhan P. Epidemiology and treatment patterns of epithelial ovarian cancer. <i>Expert Rev Anticancer Ther</i> 2017; 17(5):427-437</p> <p>Jiang X, Li W, Li X, Bai H, Zhang Z. Current status and future prospects of PARP inhibitor clinical trials in ovarian cancer. <i>Cancer Manag Res</i> 2019; 11:4371-4390</p> <p>Jiang X, Li X, Li W, Bai H, Zhang Z. PARP inhibitors in ovarian cancer: Sensitivity prediction and resistance mechanisms. <i>J Cell Mol Med</i> 2019; 23(4):2303-2313</p> <p>Kanjanapan Y, Lheureux S, Oza AM. Niraparib for the treatment of ovarian cancer. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2017; 18(6):631-640</p> <p>Ledermann JA. Front-line therapy of advanced ovarian cancer: New approaches. <i>Ann Oncol</i> 2017; 28:viii46-viii50</p> <p>Ledermann JA. PARP inhibitors in ovarian cancer. <i>Ann Oncol</i> 2016; 27 Suppl 1:i40-i44</p> <p>Liu Y, Meng J, 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. <i>Drug Des Dev Ther</i> 2018; 12:3013-3019</p> <p>Longoria TC, Tewari KS. Pharmacokinetic drug evaluation of niraparib for the treatment of ovarian cancer. <i>Expert Opin Drug Metab Toxicol</i> 2018; 14(5):543-550</p> <p>Madariaga A, Bowering V, Ahrari S, Oza AM, Lheureux S. Manage wisely: poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi) treatment and adverse events. <i>Int J Gynecol Cancer</i> 2020; 30(7):903-915</p> <p>Mahmood RD, Morgan RD, Edmondson RJ, Clamp AR, Jayson GC. First-Line Management of Advanced High-Grade Serous Ovarian Cancer. <i>Curr Oncol Rep</i> 2020; 22(6)</p> <p>Mccann KE. Novel poly-ADP-ribose polymerase inhibitor combination strategies in ovarian cancer. <i>Curr Opin Obstet Gynecol</i> 2018; 30(1):7-16</p> <p>Miller RE, Ledermann JA. The status of poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in</p>	<p>jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat epidemiologii oraz sposobów leczenia raka jajnika; nie przedstawiono informacji na temat terapii podtrzymującej niraparibem, stosowanej po 1. linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny aktualizujący wiedzę na temat inhibitorów PARP stosowanych w terapii raka jajnika; nie przedstawiono wyników dotyczących niraparibu jako terapii podtrzymującej, stosowanej po 1. linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej, wymieniono jedynie badania PRIMA jako próbę w toku</p> <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące zastosowanie inhibitorów PARP w terapii raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p> <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące zastosowanie niraparibu w terapii raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p> <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące możliwości leczenia 1. linii terapii raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p> <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat inhibitorów PARP w terapii raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p> <p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych związanych z inhibitorami PARP stosowanymi w terapii raka jajnika; nie przedstawiono wyników dotyczących niraparibu jako terapii podtrzymującej w raku jajnika, stosowanej po 1. linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej</p> <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne farmakokinetykę niraparibu stosowanego w terapii raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p> <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat inhibitorów PARP i AEs z nimi związanych; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p> <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat możliwych terapii w 1. linii leczenia zaawansowanego raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p> <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat nowych strategii leczenia związanych z inhibitorami PARP w leczeniu raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p> <p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat stosowania inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika; autorzy</p>
--	--

Zejuła (niraparib)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

ovarian cancer, part 2: Extending the scope beyond olaparib and BRCA1/2 mutations. Clin Adv Hematol Oncol 2016; 14(9):704-711	nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny
Mirza MR, Coleman RL, González-Martín A, Moore KN, Colombaro N, Ray-Coquard I, Pignata S. The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors. Ann Oncol 2020; 31(9):1148-1159	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat stosowania inhibitorów PARP jako terapii lub leczenia podtrzymującego u nowo zdiagnozowanych chorych z rakiem jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny
Mittica G, Ghisoni E, Giannone G, Genta S, Aglietta M, Sapino A, Valabrega G. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. Recent Pat Anticancer Drug Discov 2018; 13(4):392-410	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat inhibitorów PARP w raku jajnika; nie przedstawiono wyników dotyczących niraparybu jako terapii podtrzymującej w raku jajnika, stosowanej po 1. linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej, badanie PRIMA wymieniono jako próbę w toku
Mohyuddin GR, Aziz M, Britt A, Wade L, Sun W, Baranda J, Al-Rajabi R, Saeed A, Kasi A. Similar response rates and survival with PARP inhibitors for patients with solid tumors harboring somatic versus Germline BRCA mutations: A Meta-analysis and systematic review. BMC Cancer 2020; 20(1)	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą na temat inhibitorów PARP stosowanych w terapii guzów litych (solid tumors); nie przedstawiono wyników dotyczących niraparybu jako terapii podtrzymującej w raku jajnika, stosowanej po 1. linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej
Moore KN, Mirza MR, Matulonis UA. The poly (ADP ribose) polymerase inhibitor niraparib: Management of toxicities. Gynecol Oncol 2018; 149(1):214-220	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat kontrolowania AEs pojawiających się podczas terapii niraparybem; nie przedstawiono wyników dotyczących niraparybu jako terapii podtrzymującej w raku jajnika, stosowanej po 1. linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej
Naumann RW, Coleman RL, Brown J, Moore KN. Phase III trials in ovarian cancer: The evolving landscape of front line therapy. Gynecol Oncol 2019; 153(2):436-444	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat trwających badań III fazy oceniających terapie I linii w leczeniu raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny
O'Cearbhaill RE. Using PARP Inhibitors in Advanced Ovarian Cancer. Oncology (Williston Park) 2018; 32(7):339-343	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat stosowania inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny
O'Malley DM. New Therapies for Ovarian Cancer. J Natl Compr Canc Netw 2019; 17(5.5):619-621	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat nowych terapii w leczeniu raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny
Onstad M, Coleman RL, Westin SN. Movement of Poly-ADP Ribose (PARP) Inhibition into Frontline Treatment of Ovarian Cancer. Drugs 2020; 80(15):1525-1535	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii stosowanych w 1. linii leczenia raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny
Pan K, Gong J, Huynh K, Cristea M. Current Systemic Treatment Landscape of Advanced Gynecologic Malignancies. Target Oncol 2019; 14(3):269-283	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat leczenia ogólnoustrojowego w terapii zaawansowanych nowotworów ginekologicznych; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny
Papa A, Caruso D, Strudel M, Tomao S, Tomao F. Update on Poly-ADP-ribose polymerase inhibition for ovarian cancer treatment. J Transl Med 2016; 14(1)	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat inhibitorów PARP w terapii raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny
Parkes EE, Kennedy RD. Clinical application of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in high-grade serous ovarian cancer. Oncologist 2016; 21(5):586-593	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat inhibitorów PARP w terapii raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

<p>Randall LM, Birrer MJ, Herzog TJ. Ovarian Cancer Maintenance: Practice-Changing Data Calls for Changing Practice. <i>Oncologist</i> 2019; 24(5):576-579</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapii podtrzymującej w leczeniu raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p>
<p>Rimel BJ, Dockery L, Randall LM, Moore K. Niraparib in the treatment of previously treated advanced ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer. <i>Future Oncol</i> 2020</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne poświęcone niraparybowi stosowanemu u wcześniej leczonych pacjentek chorych na raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, ale nie przedstawiono wystarczających informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (brak opisu strategii wyszukiwania)</p>
<p>Romeo M, Pardo JC, Martínez-Cardús A, Martínez-Balibrea E, Quiroga V, Martínez-Román S, Solé F, Margelí M, Mesía R. Translational research opportunities regarding homologous recombination in ovarian cancer. <i>Int J Mol Sci</i> 2018; 19(10)</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p>
<p>Sachdev E, Tabatabai R, Roy V, Rimel BJ, Mita MM. PARP Inhibition in Cancer: An Update on Clinical Development. <i>Target Oncol</i> 2019; 14(6):657-679</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat inhibitorów PARP w leczeniu nowotworów; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p>
<p>Spriggs DR, Longo DL. PARP inhibitors in ovarian cancer treatment. <i>New Engl J Med</i> 2016; 375(22):2197-2198</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p>
<p>Staropoli N, Ciliberto D, Del Giudice T, Iuliano E, Cucè M, Grillone F, Salvino A, Barbieri V, Russo A, Tassone P, Tagliaferri P. The Era of PARP inhibitors in ovarian cancer: "Class Action" or not? A systematic review and meta-analysis. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 2018; 131:83-89</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą na temat inhibitorów PARP w terapii raka jajnika; nie przedstawiono wyników dotyczących niraparybu jako terapii podtrzymującej w raku jajnika, stosowanej po 1. linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej</p>
<p>Taylor KN, Eskande RN. PARP inhibitors in epithelial ovarian cancer. <i>Recent Pat Anti-Cancer Drug Discov</i> 2018; 13(2):145-158</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą na temat inhibitorów PARP w terapii epitelialnego raka jajnika; nie przedstawiono wyników dotyczących niraparybu jako terapii podtrzymującej w raku jajnika, stosowanej po 1. linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej, wymieniono tylko próbę PRIMA jako badanie w toku</p>
<p>Underhill C, Toulmonde M, Bonnefoi H. A review of PARP inhibitors: From bench to bedside. <i>Ann Oncol</i> 2011; 22(2):268-279</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat inhibitorów PARP w terapii nowotworowej; nie przedstawiono wyników dotyczących niraparybu jako terapii podtrzymującej w raku jajnika, stosowanej po 1. linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej</p>
<p>Walsh C. Targeted therapy for ovarian cancer: the rapidly evolving landscape of PARP inhibitor use. <i>Minerva Ginecol</i> 2018; 70(2):150-170</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą na temat inhibitorów PARP w terapii raka jajnika; nie przedstawiono wyników dotyczących niraparybu jako terapii podtrzymującej w raku jajnika, stosowanej po 1. linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej, wymieniono jedynie próbę PRIMA jako badanie w toku</p>
<p>Walsh CS. Latest clinical evidence of maintenance therapy in ovarian cancer. <i>Curr Opin Obstet Gynecol</i> 2020; 32(1):15-21</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat najnowszych doniesień o terapii podtrzymującej w leczeniu raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny</p>
<p>Wiggins AJ, Cass GKS, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015 (5)</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat inhibitorów PARP w terapii raka jajnika; nie przedstawiono wyników dotyczących niraparybu jako terapii podtrzymującej w raku jajnika, stosowanej po 1. linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej</p>

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Xie H, Wang W, Xia B, Jin W, Lou G. Therapeutic applications of PARP inhibitors in ovarian cancer. <i>Biomed Pharmacother</i> 2020; 127	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat terapeutycznego zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny
Yi T, Feng Y, Sundaram R, Tie Y, Zheng H, Qian Y, You D, Yi T, Wang P, Zhao X. Antitumor efficacy of PARP inhibitors in homologous recombination deficient carcinomas. <i>Int J Cancer</i> 2019; 145(5):1209-1220	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat inhibitorów PARP w terapii raka jajnika; nie przedstawiono wyników dotyczących niraparybu jako terapii podtrzymującej w raku jajnika, stosowanej po 1. linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej
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. <i>Biomed Pharmacother</i> 2020; 123	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat inhibitorów PARP w terapii raka jajnika; autorzy nie przedstawili informacji pozwalających uznać opracowanie za przegląd systematyczny
Zhou JX, Feng LJ, Zhang X. Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Drug Des Dev Ther</i> 2017; 11:3009-3017	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą na temat ciężkich hematologicznych AEs podczas terapii inhibitorami PARP; nie przedstawiono wyników dotyczących niraparybu jako terapii podtrzymującej w raku jajnika, stosowanej po 1. linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

13.7 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono 28 stycznia 2021 roku.

Tabela 64. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	niraparib[all] OR niraparib[sb]	264
2	ovarian[all] OR ovary[all]	297311
3	#1 AND #2	185

Tabela 65. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('niraparib'/exp OR niraparib) AND [embase]/lim	1317
2	(ovarian OR ovary) AND [embase]/lim	328344
3	#1 AND #2	876

Tabela 66. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	niraparib	147
2	ovarian OR ovary	18564
3	#1 AND #2	117

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

13.8 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

13.8.1 Badanie PRIMA

Tabela 67. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PRIMA.

PRIMA, NCT02655016 (publikacja <i>González-Martín 2019</i> oraz doniesienia konferencyjne <i>González-Martín 2019a</i> , <i>Mirza 2020</i> , <i>Monk 2019</i> i <i>Pothuri 2020</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy, z podwójnym zaślepieniem		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	181 (w 20 krajach)	Sponsor	GlaxoSmithKline, Tesaro (we współpracy z ENGOT [<i>European Network for Gynecological Oncological Trial</i>] oraz GOG [<i>Gynecologic Oncology Group Foundation</i>])
Okres obserwacji	36 miesięcy leczenia- zaplanowano podanie niraparybu raz dziennie, w 28-dniowych cyklach, przez 36 miesięcy lub do progresji choroby; mediana okresu obserwacji w momencie odcięcia danych wyniosła 13,8 (zakres <1,0-28,0) miesiąca		
Oszacowanie wielkości próby	próbę zaplanowano tak, by włączyć do badania ≥ 620 pacjentek (w tym 310 chorych z obecnością mutacji w genie BRCA), aby z mocą 90% wykryć istotne różnice w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby pomiędzy grupami niraparybu i placebo, przy założeniu progu istotności 0,025 dla jednostronnego testu; kryteria te odpowiadały hazardowi względnemu wynoszącemu 0,50 w podgrupie chorych z mutacjami genów rekombinacji homologicznej, oraz 0,65 w całej ocenianej populacji		
Analiza statystyczna	w ramach analizy głównego punktu końcowego wykorzystano hierarchiczne testowanie hipotez- najpierw oceniano istotność w podgrupie chorych z w mutacjami genów rekombinacji homologicznej (przy $p = 0,025$ dla testu jednostronnego), natomiast w przypadku wykazania istotnego efektu, w dalszej kolejności w całej populacji (również przy $p = 0,025$ dla testu jednostronnego); przeżycie całkowite oceniano przy użyciu metody Kaplan-Meiera		
	<p>Główny punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression free survival</i>) u pacjentek z obecnością mutacji w genie BRCA oraz u chorych w populacji ogólnej badania; progresję choroby definiowano jako czas od randomizacji po zakończeniu chemioterapii opartej na platynie do momentu wykrycia zmian chorobowych w obrazowaniu lub do zgonu pacjentki z jakiegokolwiek przyczyny <p>Dodatkowy kluczowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>) <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas do rozpoczęcia pierwszej terapii następującej po chemioterapii opartej na platynie (TFST, ang. <i>time to first subsequent therapy</i>) przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2), definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby w czasie otrzymywania przez pacjentkę kolejnej terapii przeciwnowotworowej ocena farmakokinetyczna punkty końcowe oceniane przez pacjentki (PROs, ang. <i>patient-reported outcomes</i>) na podstawie oceny kwestionariuszy FOSI, EQ-5D-5L oraz EORTC-QLQ-C30/OV28 bezpieczeństwo 		
Zejuła (niraparyb)	w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny		

PRIMA, NCT02655016 (publikacja *González-Martín 2019* oraz doniesienia konferencyjne *González-Martín 2019a*, *Mirza 2020*, *Monk 2019* i *Pothuri 2020*)

Interwencja i komparatory

NIRAPARYB (NIR) zgodnie z pierwotną wersją protokołu pacjentki otrzymywały stałą dawkę początkową (FSD, z ang. *fixed starting dose*) 300 mg dziennie; po zaktualizowaniu protokołu 27 listopada 2017 r. dodano ustalenie dotyczące dawki 200 mg dziennie, przeznaczonej dla chorych z masą ciała < 77 kg, liczbie płytek krwi < 150 000 komórek/mm² lub przy wystąpieniu obu tych czynników (zindywidualizowana stała dawka początkowa, IDS z ang. *individualized starting dose*)

Placebo (PBO) dopasowane wyglądem do niraparybu, podawane w analogicznym schemacie; pacjentki przyjmujące placebo nie mogły zostać przeniesione do grupy otrzymującej niraparyb

Leczenie dodatkowe: nie sprecyzowano

Populacja

Kryteria włączenia

- Histologicznie potwierdzony, niskozróżnicowany (ang. *high-grade*) rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej o histologii surowiczej lub endometrioidalnej (lub dominującym udziale postaci surowiczej lub endometrioidalnej)
- Zaawansowany nowotwór – stadium III lub IV według klasyfikacji FIGO
- Nieoperacyjny rak w stopniu III lub IV zaawansowania
- Operacyjny rak w stopniu IV zaawansowania
- Pacjentki z rakiem w stopniu zaawansowania III lub IV, które otrzymywały chemioterapię neoadjuwantową i zabieg cytoredukcji odroczonej (ang. *interval debulking surgery*, IDS)
- Pacjentki z nowotworem w III stopniu zaawansowania, z widoczną chorobą resztkową po pierwotnym zabiegu cytoredukcji (ang. *primary debulking surgery*)
- ≥ 6 i ≤ 9 cykli chemioterapii opartej na platynie (1 linia leczenia choroby zaawansowanej)
- ≥ 2 cykle pooperacyjnej chemioterapii opartej na platynie w przypadku pacjentek po zabiegu cytoredukcji odroczonej
- Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie po ≥ 3 cyklach chemioterapii
- Stężenia CA-125 w granicach normy, lub zmniejszenie stężenia CA-125 o więcej niż 90% podczas chemioterapii, ustabilizowane w ciągu 7 dni (tzn. brak wzrostu stężenia o $> 15\%$ od nadiru)
- Dopuszczono udział pacjentek otrzymujących chemioterapię dootrzewnową
- Wiek ≥ 18 lat
- Płeć żeńska
- Wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu
- Randomizacja w ciągu 12 tygodni licząc od pierwszego dnia ostatniego cyklu chemioterapii
- Centralna ocena statusu HRD
- Ujemny wynik testu ciążowego (z moczu lub osocza – ocena hCG) w ciągu 7 dni poprzedzających podanie 1 dawki leku
- Zgoda na użycie uznanych środków antykoncepcyjnych lub abstynencji seksualnej w trakcie badania, od dnia włączenia do 180 dni od ostatniej dawki leku – wymóg dotyczył kobiet zdolnych do zajścia w ciążę
- Stopień sprawności ECOG 0-1
- Odpowiednia czynność narządów wewnętrznych, określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych:
 - Całkowita liczba neutrofilii $\geq 1500/\mu\text{l}$
 - Liczba płytek krwi $\geq 100000/\mu\text{l}$
 - Hemoglobina ≥ 10 g/dl
 - Kreatynina w osoczu $\leq 1,5 \times$ GGN, lub obliczony klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min (przy użyciu formuły Cockcroft'a-Gault'a)
 - Całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times$ GGN
 - AST oraz ALT $\leq 2,5 \times$ GGN, a w przypadku obecnych przerzutów do wątroby $\leq 5 \times$ GGN

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

PRIMA, NCT02655016 (publikacja *González-Martín 2019* oraz doniesienia konferencyjne *González-Martín 2019a*, *Mirza 2020*, *Monk 2019* i *Pothuri 2020*)

Kryteria wykluczenia

- Wyrażenie zgody na prowadzenie oceny punktów końcowych ocenianych przez pacjenta (PROs) podczas badania oraz po 4, 8, 12 i 24 tygodniach po zakończeniu leczenia, niezależnie od następczej otrzymywanej terapii
 - Dostępność próbki biopsji guza (utrwalona w formalinie lub parafinie), lub zgoda na pobranie takiej próbki
 - Możliwość stosowania leków w postaci doustnej
-
- Pacjentki z nabłonkowym rakiem jajnika o histologii śluzowatej lub jasnokomórkowej
 - Mięsakorak lub niezróżnicowany rak jajnika
 - Pacjentki z rakiem w stopniu zaawansowania III bez widocznej choroby resztkowej po pierwotnym zabiegu cytoredukcji
 - Więcej niż 2 zabiegi cytoredukcyjne w ocenianym schorzeniu
 - Duży zabieg chirurgiczny (w ocenie badaczy) przeprowadzony w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia badania, lub brak ustąpienia wszystkich niekorzystnych efektów przebytego zabiegu chirurgicznego
 - Zabieg drenażu w przebiegu wodobrzusza w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania
 - Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP lub udział w badaniu, gdzie w którymkolwiek z ramion stosowany jest inhibitor PARP
 - Stosowanie bewacyzumabu jako leczenia podtrzymującego – pacjentki, które otrzymywały bewacyzumab wraz z chemioterapią 1 linii, ale nie mogły go otrzymać jako leczenia podtrzymującego (z uwagi na zdarzenia niepożądane lub z innych powodów) mogły uczestniczyć w badaniu, pod warunkiem otrzymania ostatniej dawki bewacyzumabu ≥ 28 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu
 - Stosowanie eksperymentalnej terapii w ciągu ostatnich 4 tygodni lub w okresie czasu krótszym niż 5 okresów półtrwania otrzymywanego leku (którykolwiek dłuższy)
 - Radioterapia paliatywna obejmująca $>20\%$ szpiku kostnego w ciągu 1 tygodnia od pierwszej dawki ocenianego leku
 - Ciąża, karmienie piersią lub spodziewane poczęcie dziecka w trakcie planowanej terapii lub w ciągu 180 dni po ostatniej dawce planowanego leczenia
 - Nadwrażliwość na niraparyb lub którykolwiek ze składników preparatu
 - Udział w innym badaniu klinicznym dotyczącym niraparybu lub innego leku w fazie eksperymentalnej
 - Obecność hematologicznych zdarzeń niepożądanych w wyniku uprzedniej chemioterapii, utrzymujących się > 4 tygodni: AEs w ≥ 3 stopnia nasilenia: anemia, neutropenia, trombocytopenia
 - Diagnoza zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (AML)
 - Schorzenia współistniejące, mogące wpływać na wyniki badania lub utrudniać udział pacjenta w badaniu (np. anemia wymagająca częstych transfuzji, trombocytopenia), w tym: transfuzja w ciągu 2 tygodni od pierwszej dawki leku oraz leczenie czynnikami stymulującymi kolonie granulocytów (G-CSF, GM-CSF, erytropoetyna rekombinowana) w ciągu 2 tygodni przed podaniem pierwszej dawki leku w ramach badania
 - Planowane oddanie krwi w czasie trwania badania lub do 90 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku w ramach badania
 - Diagnoza innego nowotworu lub leczenie innego nowotworu w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania, z wyjątkiem wyleczonego raka szyjki macicy lub dróg moczowych in situ, nieczerniakowego raka skóry lub raka przewodowego in situ
 - Niekontrolowana lub nieleczona karcynomatoza opon mózgowych
 - Obecność istotnych, niekontrolowanych schorzeń ogólnoustrojowych lub aktywnych, niekontrolowanych zakażeń
 - Upośledzenie czynności układu immunologicznego
 - Aktywna marskość wątroby
 - Wynik pomiaru odstępu QT (QTc) w EKG > 480 ms w momencie skriningu

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

PRIMA, NCT02655016 (publikacja *González-Martín 2019* oraz doniesienia konferencyjne *González-Martín 2019a*, *Mirza 2020*, *Monk 2019* i *Pothuri 2020*)

Charakterystyka populacji [^]	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stopień sprawności w skali ECOG, n (%)	Stadium zaawansowania raka według klasyfikacji FIGO, n (%)	Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)	Otrzymanie chemioterapii neoadjuwantowej, n (%)	Odpowiedź na leczenie chemioterapią opartą na platynie, n (%)	
NIR	populacja ogólna, n = 487	62 (32-85)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0: 337 (69,2%) ▪ 1: 150 (30,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ III: 318 (65,3%) ○ A: 7 (1,4%) ○ B: 16 (3,3%) ○ C: 285 (58,5%) ○ nie określono: 10 (2,1%) ▪ IV: 169 (34,7%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ jajnik: 388 (79,7%) ▪ jajowód: 65 (13,3%) ▪ otrzewna: 34 (7,0%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ tak: 322 (66,1%) ▪ nie: 165 (33,9%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ całkowita: 337 (69,2%) ▪ częściowa: 150 (30,8%)
	podgrupa HRD, n = 247	58 (32-83)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0: 182 (73,7%) ▪ 1: 65 (26,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ III: 161 (65,2%) ○ A: 4 (1,6%) ○ B: 10 (4,0%) ○ C: 140 (56,7%) ○ nie określone: 7 (2,8%) IV: 86 (34,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ jajnik: 201 (81,4%) ▪ jajowód: 32 (13,0%) ▪ otrzewna: 14 (5,7%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ tak: 156 (63,2%) ▪ nie: 91 (36,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ całkowita: 185 (74,9%) ▪ częściowa: 62 (25,1%)
PBO	populacja ogólna, n = 246	62 (33-88)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0: 174 (70,7%) ▪ 1: 72 (29,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ III: 158 (64,2%) ○ A: 4 (1,6%) ○ B: 12 (4,9%) ○ C: 138 (56,1%) ○ nie określone: 4 (1,6%) IV: 88 (35,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ jajnik: 201 (81,7%) ▪ jajowód: 32 (13,0%) ▪ otrzewna: 13 (5,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ tak: 167 (67,9%) ▪ nie: 79 (32,1%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ całkowita: 172 (70,0%) ▪ częściowa: 74 (30,0%)
	podgrupa HRD, n = 126	58 (33-82)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0: 97 (77,0%) ▪ 1: 29 (23,0%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ III: 78 (61,9%) ○ A: 1 (0,8%) ○ B: 9 (7,1%) ○ C: 67 (53,2%) ○ nie określone: 1 (0,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ jajnik: 105 (83,3%) ▪ jajowód: 13 (10,3%) ▪ otrzewna: 8 (6,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ tak: 80 (63,5%) ▪ nie: 46 (36,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ całkowita: 93 (73,8%) ▪ częściowa: 33 (26,2%)

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

PRIMA, NCT02655016 (publikacja *González-Martín 2019* oraz doniesienia konferencyjne *González-Martín 2019a*, *Mirza 2020*, *Monk 2019* i *Pothuri 2020*)

IV: 48 (38,1%)

Wyjściowe różnice między grupami		nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych pomiędzy grupami					
Przeptyw chorych	Randominizacja, n (%*)	Nie otrzymało leczenia, n (%*)	Otrzymało leczenie, n (%*)	Zakończenie leczenia ogółem, n (%*)	Zakończenie leczenia z powodu AEs, n (%*)	Zakończenie leczenia z powodu progresji choroby, n (%*)	Otrzymywanie leczenia po dacie odcięcia danych, n (%*)
NIR	487 (100%)	3 (0,6%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ogólna: 484 (99,4%) ▪ HRD: 245 (50,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ogólna: 307 (63,0%) ▪ HRD: 124 (25,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ogólna: 58 (11,9%) ▪ HRD: 27 (5,5%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ogólna: 218 (44,8%) ▪ HRD: 80 (16,4%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ogólna: 177 (36,3%) ▪ HRD: 121 (24,8%)
PBO	246 (100%)	2 (0,8%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ogólna: 244 (99,2%) ▪ HRD: 125 (50,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ogólna: 175 (71,1%) ▪ HRD: 83 (33,7%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ogólna: 5 (2,0%) ▪ HRD: 2 (0,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ogólna: 162 (65,9%) ▪ HRD: 76 (30,9%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ populacja ogólna: 69 (28,0%) ▪ HRD: 42 (17,1%)

Wyniki

Analiza skuteczności: NIR vs PBO

Mediana PFS [miesiące]:

- populacja ogólna (487 vs 246): 13,8 vs 8,2, HR = 0,62 (95% CI: 0,50; 0,76), p < 0,001
- HRD (247 vs 126): 21,9 vs 10,4, HR = 0,43 (95% CI: 0,31; 0,59), p < 0,001

Odsetek 24-miesięcznego OS [%]¹:

- populacja ogólna (487 vs 246): 84% vs 77%, HR = 0,70 (95% CI: 0,44; 1,11)
- HRD (247 vs 126): 91% vs 85%, HR = 0,61 (95% CI: 0,27; 1,39)
- HRP (169 vs 80): 81% vs 59%, HR = 0,51 (95% CI: 0,27; 0,97)

Mediana TFST [miesiące]²:

- populacja ogólna (487 vs 246): 18,6 (95% CI: 15,8; 24,7) vs 12,0 (95% CI: 10,3; 13,9), HR = 0,65 (95% CI: 0,52; 0,80)
- HRD (247 vs 126): NO (95% CI: 24,7; NO) vs 13,7 (95% CI: 11,6; 19,3), HR = 0,46 (0,33; 0,64)
- HRP (169 vs 80): 11,6 (95% CI: 9,7; 14,2) vs 7,9 (95% CI: 6,6; 10,4), HR = 0,64 (95% CI: 0,46; 0,90)

Ocena PFS2 [miesiące]³:

- populacja ogólna (487 vs 246): HR = 0,81 (95% CI: 0,58; 1,14)
- HRD (247 vs 126): HR = 0,84 (95% CI: 0,49; 1,45)
- HRP (169 vs 80): HR = 0,56 (95% CI: 0,34; 0,91)

Analiza bezpieczeństwa: NIR vs PBO (484 vs 244)

- Jakiegokolwiek AEs: 478 (98,8%) vs 224 (91,8%)
- AEs ≥ 3 stopnia: 341 (70,5%) vs 46 (18,9%)
- Jakiegokolwiek TRAEs[^]: 466 (96,3%) vs 168 (68,9%)
- TRAEs ≥ 3 stopnia[^]: 316 (65,3%) vs 16 (6,6%)
- Jakiegokolwiek SAEs: 156 (32,2%) vs 32 (13,1%)
- SAEs związane z leczeniem: 118 (24,4%) vs 6 (2,5%)
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia (*treatment discontinuation*): 58 (12,0%) vs 6 (2,5%)

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

PRIMA, NCT02655016 (publikacja *González-Martín 2019* oraz doniesienia konferencyjne *González-Martín 2019a*, *Mirza 2020*, *Monk 2019* i *Pothuri 2020*)

- AEs prowadzące do zmniejszenia dawki leku: 343 (70,9%) vs 20 (8,2%)
- AEs prowadzące do przerwania leczenia (*dose interruption*): 385 (79,5%) vs 44 (18,0%)
- Zgon w wyniku AEs: 2 (0,4%) vs 1 (0,4%)
- Najczęściej raportowane AEs w jakimkolwiek stopniu nasilenia (u \geq 20% chorych w grupie niraparybu):
 - niedokrwistość: 307 (63,4%) vs 43 (17,6%)
 - nudności: 278 (57,4%) vs 67 (27,5%)
 - małopłytkowość: 222 (45,9%) vs 9 (3,7%)
 - zaparcia: 189 (39,0%) vs 46 (18,9%)
 - zmęczenie: 168 (34,7%) vs 72 (29,5%)
- Najczęściej raportowane AEs \geq 3 stopnia (u \geq 20% chorych w grupie niraparybu):
 - niedokrwistość: 150 (31,0%) vs 4 (1,6%)
 - nudności: 6 (1,2%) vs 2 (0,8%)
 - małopłytkowość: 139 (28,7%) vs 1 (0,4%)
 - zaparcia: 1 (0,2%) vs 0 (0,0%)
 - zmęczenie: 9 (1,9%) vs 1 (0,4%)
- autorzy zaznaczyli, że po wprowadzeniu schematu ISD bezpieczeństwo uległo poprawie – widoczne jest to w zmniejszeniu częstości występowania poszczególnych AEs, tak bez względu na ich stopień nasilenia, jak i w \geq 3. stopniu nasilenia

Uwagi

- analizę skuteczności klinicznej prowadzono wśród wszystkich pacjentek poddanych randomizacji (ITT), natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji pacjentek, które otrzymały przynajmniej 1 dawkę zaplanowanej terapii
- z populacji bezpieczeństwa wykluczono 5 pacjentek, które nie otrzymały ani niraparybu, ani placebo (3 z grupy niraparybu i 2 z PBO)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w ocenie badacza;

NO nie oszacowano (*not estimable*);

1 mediany OS nie zostały przedstawione ze względu na niską częstość zdarzeń i niewystarczający okres obserwacji (dojrzałość danych [*data maturity*] dla oceny OS wynosiła 10,8% w populacji ogólnej badania);

2 dojrzałość danych dla oceny TFST wynosiła 47% w populacji ogólnej badania;

3 mediany PFS2 nie zostały przedstawione ze względu na niską częstość zdarzeń i niewystarczający okres obserwacji (dojrzałość danych [*data maturity*] dla oceny PFS2 wynosiła 20% w populacji ogólnej badania).

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Zejuła (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	16
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	16
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	16
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	17
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	22
Tabela 6. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej niraparybu.....	24
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>PRIMA</i>	35
Tabela 8. Przepływ pacjentek w badaniu <i>PRIMA</i> , NIR vs PBO (publikacja <i>González-Martín 2019</i>).....	37
Tabela 9. Szczegóły podgrup pacjentek w badaniu <i>PRIMA</i> wyróżnionych ze względu na status HRD oraz obecność mutacji genów <i>BRCA</i> , w populacji ITT, NIR vs PBO (publikacja <i>González-Martín 2019</i>).....	39
Tabela 10. Przepływ pacjentek w ramach grup wyróżnionych względem początkowego schematu leczenia, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i>	40
Tabela 11. Podsumowanie oceny jakości badania <i>PRIMA</i> według skali ROB2.....	42
Tabela 12. Zmiany protokołu badania <i>PRIMA</i>	43
Tabela 13. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentek podlegających rekrutacji do badania <i>PRIMA</i>	45
Tabela 14. Charakterystyki wyjściowe pacjentek [^] , NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i>	48
Tabela 15. Charakterystyki wyjściowe pacjentek wyróżnione ze względu na schemat dawki początkowej, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i>	50
Tabela 16. Wcześniejsze leczenie raka jajnika (populacja ITT) [^] , NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i>	52
Tabela 17. Zgodność populacji badania <i>PRIMA</i> z populacją wnioskowanego programu lekowego.....	54
Tabela 18. Charakterystyka procedur zastosowanych w badaniu <i>PRIMA</i>	61
Tabela 19. Ekspozycja na leczenie [^] , NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i>	62
Tabela 20. Zestawienie punktów końcowych ocenianych w ramach badania <i>PRIMA</i>	64
Tabela 21. Przeżycie wolne od progresji choroby, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i>	65
Tabela 22. Prawdopodobieństwo przeżycia określonego czasu bez progresji choroby, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i>	66
Tabela 23. Mediany okresu obserwacji w zależności od rodzaju zastosowanego schematu początkowej dawki niraparybu, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i>	67
Tabela 24. Analiza PFS w zależności od rodzaju zastosowanego schematu początkowej dawki niraparybu, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i>	68
Tabela 25. Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach w całej ocenianej populacji, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i>	69

Zeżula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 26. Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach, populacja HRD, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i>	72
Tabela 27. Okresy obserwacji i dojrzałość danych (liczba zdarzeń) w ocenie badaczy, analiza pierwotna oraz uaktualniona, badanie <i>PRIMA</i>	75
Tabela 28. Analiza PFS w zależności od rodzaju zastosowanego schematu początkowej dawki niraparybu oraz podgrup z uwagi na status HRD/HRP, ocena badaczy, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i>	76
Tabela 29. Analizy wrażliwości oceny PFS, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i>	77
Tabela 30. Ocena przeżycia całkowitego, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i>	78
Tabela 31. Ocena czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej TFST, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i>	79
Tabela 32. Kolejne leczenie otrzymywane przez pacjentki biorące udział w badaniu <i>PRIMA</i>	80
Tabela 33. Ocena PFS2, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i>	81
Tabela 34. Odsetek osób wypełniających kwestionariusze (<i>compliance</i>) [^] na początku i końcu badania, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i> (<i>plakat Pothuri 2020</i>).	83
Tabela 35. Ocena PROs, średni wynik oceny FOSI HUI [^] na początku i końcu badania, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i> (<i>Pothuri 2020</i>).	83
Tabela 36. Odsetek pacjentek oceniających objawy i ich nasilenie w skali FOSI [^] na początku i końcu badania, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i> (<i>Pothuri 2020</i>).	84
Tabela 37. Ocena PROs, średni wynik oceny wg EORTC QLQ-C30 [^] i EORTC QLQ-OV28 [^] na początku i końcu badania, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i> (<i>Pothuri 2020</i>).	85
Tabela 38. Ocena PROs, średni wynik oceny wg EQ-5D-5L [^] na początku i końcu badania, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i> (<i>Pothuri 2020</i>).	87
Tabela 39. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne kategorie zdarzeń niepożądanych; NIR vs PBO; badanie <i>PRIMA</i>	89
Tabela 40. Ocena bezpieczeństwa – kategorie TEAEs w podziale na chore leczone stałą dawką początkową i dawką zindywidualizowaną; NIR vs PBO; badanie <i>PRIMA</i>	90
Tabela 41. Ocena bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane; NIR vs PBO; badanie <i>PRIMA</i>	90
Tabela 42. Ocena bezpieczeństwa – TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia; NIR vs PBO; badanie <i>PRIMA</i>	93
Tabela 43. Ocena bezpieczeństwa – mielosupresyjne AEs prowadzące do zakończenia terapii; NIR vs PBO; badanie <i>PRIMA</i>	95
Tabela 44. Ocena bezpieczeństwa – redukcja dawki lub tymczasowe przerwanie leczenia z powodu AEs; NIR vs PBO; badanie <i>PRIMA</i>	96
Tabela 45. Ocena bezpieczeństwa – redukcja dawki lub tymczasowe przerwanie leczenia w podgrupie chorych z wyjściową masą ciała < 77 kg lub początkową liczbą płytek krwi < 150 000/mm ³ ; NIR vs PBO; badanie <i>PRIMA</i>	97
Tabela 46. Ocena bezpieczeństwa – poszczególne TEAEs; NIR vs PBO; badanie <i>PRIMA</i>	99

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Tabela 47. Ocena bezpieczeństwa – hematologiczne TEAEs w podziale na chore leczone stałą dawką początkową i dawką zindywidualizowaną; NIR vs PBO; badanie <i>PRIMA</i> .	111
Tabela 48. Ocena bezpieczeństwa – częstość trombocytopenii, niedokrwistości i neutropenii w podgrupie chorych z wyjściową masą ciała < 77 kg lub początkową liczbą płytek krwi < 150 000/ mm ³ ; NIR vs PBO; badanie <i>PRIMA</i> .	114
Tabela 49. Ocena bezpieczeństwa – częstość zdarzeń hematologicznych z podziałem na chore < 65 lat i ≥ 65 lat; NIR vs PBO; badanie <i>PRIMA</i> .	115
Tabela 50. Działania niepożądane obserwowane u pacjentek leczonych produktem Zejula w ustalonej dawce początkowej 300 mg na dobę, dane zbiorcze z badań <i>PRIMA</i> oraz <i>NOVA (ChPL Zejula 2020)</i> . [^]	116
Tabela 51. Badania w toku oceniające niraparyb w terapii zaawansowanego raka jajnika.	125
Tabela 52. Odsetek pacjentek wypełniających formularzy FOSI w trakcie kolejnych wizyt w ramach określonych cykli leczenia, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i> .	146
Tabela 53. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	147
Tabela 54. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	149
Tabela 55. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	149
Tabela 56. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	150
Tabela 57. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	151
Tabela 58. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	151
Tabela 59. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	151
Tabela 60. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	152
Tabela 61. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	154
Tabela 62. Wynik oceny ROB2 badania <i>PRIMA</i> .	161
Tabela 63. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2.	164
Tabela 64. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	173
Tabela 65. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	173
Tabela 66. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	173
Tabela 67. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>PRIMA</i> .	174

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	34
Wykres 2. Podsumowanie oceny jakości badania <i>PRIMA</i> dla oceny punktów końcowych skuteczności klinicznej oraz oceny bezpieczeństwa (AEs ogółem), według skali ROB2.....	43
Wykres 3. Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach w całej ocenianej populacji, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i>	71
Wykres 4. Ocena przeżycia wolnego od progresji choroby w podgrupach w populacji pacjentek z HRD, NIR vs PBO, badanie <i>PRIMA</i>	74
Wykres 5. Odsetek chorych z poszczególnymi ciężkimi TEAEs; NIR vs PBO; badanie <i>PRIMA</i>	92
Wykres 6. Odsetek chorych z poszczególnymi TEAEs prowadzącymi do zakończenia leczenia; NIR vs PBO; badanie <i>PRIMA</i>	95
Wykres 7. Odsetek chorych z poszczególnymi TEAEs prowadzącymi do zakończenia leczenia; NIR vs PBO; badanie <i>PRIMA</i>	97
Wykres 8. Odsetek chorych z poszczególnymi TEAEs – jakiegokolwiek, niedokrwistość, nudności, trombocytopenia, zaparcia, spadek liczby płytek krwi, neutropenia; NIR vs PBO; badanie <i>PRIMA</i>	108
Wykres 9. Odsetek chorych z poszczególnymi TEAEs – ból głowy, bezsenność, wymioty, ból brzucha, zmniejszenie łaknienia, duszność, spadek liczby neutrofilów, nadciśnienie tętnicze; NIR vs PBO; badanie <i>PRIMA</i>	109
Wykres 10. Odsetek chorych z poszczególnymi TEAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia – jakiegokolwiek, niedokrwistość, trombocytopenia, spadek liczby płytek krwi, neutropenia, spadek liczby neutrofilów, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia badań laboratoryjnych i zaburzenia naczyniowe; NIR vs PBO; badanie <i>PRIMA</i>	110

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Zejula 2021** Analiza Problemu Decyzyjnego: Zejula® (niraparyb) w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Aestimo, Kraków 2021 r.
- AWA Lynparza 2020** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48) Analiza weryfikacyjna. Dokument z 3 lipca 2020 roku, dostępny online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/048/AWA/48_OT.4331.8.2020_Lynparza_olaparyb_BIP.pdf
Data ostatniego dostępu: 22 stycznia 2021 roku.
- Blecharz 2017** Blecharz P. Rak Jajnika. Medycyna Praktyczna, 31 marca 2017. Dostępne online pod adresem: <https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/99322,rak-jajnika>.
Data ostatniego dostępu: 23 września 2020 r.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
- ChPL Avastin 2020** Charakterystyka produktu leczniczego Avastin, ostatnia aktualizacja 3 kwietnia 2020 r., dostępna w Unijnym Rejestrze Produktów Leczniczych: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h300.htm>
Data ostatniego dostępu: 09.11.2020
- ChPL Zejula 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zejula. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zejula-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 13.11.2020 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Dancey 2004** Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer.* 2004;43(2):183-194.
- Dhalstrand 2020** Dahlstrand H, Pothuri B, Graybill W, de La Motte Rouge T, McCormick C, Heitz F, Baurin JF, Yong L, Monk BJ, González-Martin A. Efficacy and safety of niraparib in older patients (PTS) with advanced ovarian cancer (OC): results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Trial. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(Suppl 4):A1–A141;A347; 10.1136/ijgc-2020-ESGO.123
- Didkowska 2019** Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K. et al. Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Dostęp online pod adresem: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf
Data ostatniego dostępu: 27.01.2021 r.
- EMA 2021** What are the risks associated with Zejula? Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejula>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2021 r.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- EPAR 2020** Assessment report Zejula. Procedure No. EMEA/H/C/004249/II/0019. 17 September 2020. Dostępne pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zejula-h-c-003943-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 21 stycznia 2021 r.
- EudraVigilance 2021** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2021 r.
- FACIT 2020** FOSI – Functional Assessment of Cancer Therapy Ovarian Cancer Symptom Index – 8 Item Version.
Dostępne online pod adresem: <https://www.facit.org/measures/FOSI>
Data ostatniego dostępu: 13 listopada 2020 r.
- FDA 2017** Food and Drug Administration. Drug Trials Snapshots: ZEJULA. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-zejula>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2021 r.
- FDA 2017a** Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. ZEJULATM (niraparib). 2017. Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208447lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.01.2021 r.
- FDA 2021** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostępne online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2021 r.
- Gong 2020** Gong H, Nie D, Huang Y, Li Z. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor regimens for ovarian cancer in phase III randomized controlled trials: A network meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30(10):1576-1582
- González-Martín 2019** González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Baumann K, Jardon K, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O’Cearbhaill RE, Lund B, Backes F, Barretina-Ginesta P, Haggerty AF, Rubio-Pérez MJ, Shahin MS, Mangili G, Bradley WH, Bruchim I, Sun K, Malinowska IA, Li Y, Gupta D, Monk BJ. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(25):2391-2402
- González-Martín 2019a** González Martín A, Pothuri B, Vergote IB, Christensen RD, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Backes F, Baumann K, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O’Cearbhaill RE, Lund B, Li Y, Gupta D, Monk BJ. LBA1 - Niraparib therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer (PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study). *Annals of Oncology*. 2019;30:v893. doi:10.1093/annonc/mdz394.052
- Graybill 2020** Graybill W, Mirza M, González Martín A, O’Malley DM, Gaba L, Yap OWS, Guerra E, Rose PG, Baurain J, Ghamande S, Denys H, Prendergast E, Pisano C, Follana P, Braicu EL, Calvert PM, Korach J, Li Y, Gupta D, Monk BJ. Efficacy on individualized starting dose (ISD) and fixed starting dose (FSD) of niraparib per investigator-assessment (IA) in newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC). *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(Suppl 3):A1–A210:13; IGCS20_1440; 10.1136/ijgc-2020-IGCS.13
- Haddad 2020** Haddad G, Saadé MC, Eid R, Haddad FG, Kourie HR. PARP inhibitors: a tsunami of indications in different malignancies. *Pharmacogenomics* 2020; 21(3):221-230
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- Hollis 2020** Hollis RL, Kiss Z, Roebuck N, Starkie-Camejo H, Heffernan K, Gourley C. The use of real-world evidence from the edinburgh ovarian cancer database to explore a data gap in the PRIMA trial. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(Suppl 4):A1–A141;367; 10.1136/ijgc-2020-ESGO.126
- Ibrahim 2020** Ibrahim EM, Refae AA, Bayer AM, Sagr ER. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: A meta-analysis. *Future Oncol* 2020; 16(10):585-596
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jiang 2020** Jiang Y, Zhao J, Zhang L, Tian S, Yang T, Wang L, Zhao M, Yang Q, Wang Y, Yang X. Evaluation of the Efficacy and Safety of PARP Inhibitors in Advanced-Stage Epithelial Ovarian Cancer. *Front Oncol* 2020; 10
- Lee 2020** Lee EK, Matulonis UA. Emerging drugs for the treatment of ovarian cancer: a focused review of PARP inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs* 2020; 25(2):165-188
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Lin 2021** Lin Q, Liu W, Xu S, Shang H, Li J, Guo Y, Tong J. PARP inhibitors as maintenance therapy in newly diagnosed advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2021; 128(3):485-493
- Mirza 2020** Mirza MR, Gonzalez Martin A, Graybill W, O'Malley DM, Gaba L, Yap OWS, Guerra EM, Rose PG, Baurain J-F, Ghamande SA, denys H, Prendergast E, Pisano C, Follana P, Baumann K, Calvert P, Korach J, Li Y, Gupta D, Monk BJ. Evaluation of an individualized starting-dose of niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. *JCO*. 2020;38(15_suppl):6050-6050. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6050
- Mirza 2020a** Mirza MR, Benigno B, Dørum A, Mahner S, Bessette P, Barceló IB, Berton-Rigaud D, Ledermann JA, Rimel BJ, Herrstedt J, Lau S, du Bois A, Herráez AC, Kalbacher E, Buscema J, Lorusso D, Vergote I, Levy T, Wang P, de Jong FA, Gupta D, Matulonis UA. Long-term safety in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo: Results from the phase III ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecologic Oncology*. 2020;159(2):442-448. doi:10.1016/j.ygyno.2020.09.006
- Moher 2009** 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.
- Mohyuddin 2020** Mohyuddin GR, Aziz M, Britt A, Wade L, Sun W, Baranda J, Al-Rajabi R, Saeed A, Kasi A. Similar response rates and survival with PARP inhibitors for patients with solid tumors harboring somatic versus Germline BRCA mutations: A Meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer* 2020; 20(1)
- Monk 2019** Monk BJ, Mirza MR, Vergote I, Li Y, Malinowska I, Gupta D, Graybill WA, Pothuri B, 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*. 2019;154:3-4. doi:10.1016/j.ygyno.2019.04.018
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Pothuri 2020** Pothuri B, Han S, Chase D, Heitz F, Burger R, Gaba L, Van Le L, Guerra E, Bender D, Korach J, Cloven N, Follana P, Baurain JF, Pisano C, Peen U, Maenpaa J, Bacque E, Li Y, González-Martin

Zejula (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskozróżnicowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano częściową lub pełną odpowiedź po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny

- A, Monk BJ. Patient-Reported Outcomes in Patients Receiving Niraparib in the PRIMA/EN-GOTOV26/GOG-3012 Trial. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S551-S589. 10.1016/annonc/annonc276
- PRAC 2018** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 14-17 May 2018. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-14-17-may-2018>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2021 r.
- PRAC 2019** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-08-11-april-2019_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 19.01.2021 r.
- Ruscito 2020** Ruscito I, Bellati F, Ray-Coquard I, Mirza MR, du Bois A, Gasparri ML, Costanzi F, De Marco MP, Nuti M, Caserta D, Pignata S, Dorigo O, Sehouli J, Braicu EI. Incorporating Parp-inhibitors in Primary and Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-analysis of 12 phase II/III randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2020; 87
- Shao 2020** Shao F, Liu J, Duan Y, Li L, Liu L, Zhang C, He S. Efficacy and safety of PARP inhibitors as the maintenance therapy in ovarian cancer: A meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Biosci Rep* 2020; 40(3)
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Stemmer 2020** Stemmer A, Shafran I, Stemmer SM, Tsoref D. Comparison of Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors (PARPis) as Maintenance Therapy for Platinum-Sensitive Ovarian Cancer: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2020; 12(10)
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Tew 2020** Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, Maxian K, Banerjee S, Bookman M, Jones MB, Lee JM, Lheureux S, Liu JF, Moore KN, Muller C, Rodriguez P, Walsh C, Westin SN, Kohn EC. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020:JCO2001924
- URPL 2021** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2021 r.
- WHO-UMC 2021** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 19.01.2021 r.