

Analiza Kliniczna – uzupełnienie

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]

Konflikt interesów

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

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 31 maja 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

Spis treści

1	Niraparyb vs olaparyb w populacji z mutacją BRCA – porównanie pośrednie.....	4
1.1	Wyszukiwanie danych źródłowych	4
1.1.1	Źródła danych pierwotnych.....	4
1.1.2	Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	5
1.1.3	Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	6
1.2	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	8
1.3	Metodyka i zakres analiz.....	10
1.4	Opis metodyki włączonych badań	10
1.5	Charakterystyka włączonej populacji.....	15
1.5.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	15
1.5.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	24
1.6	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	26
1.1	Skuteczność kliniczna.....	29
1.1.1	Przeżycie wolne od progresji choroby – podgrupa BRCA z badania <i>PRIMA</i> i populacja ogólna z próby <i>SOLO1</i> (pacjentki z mutacją <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i>)	29
1.2	Ograniczenia porównania pośredniego	30
	Spis Tabel	32
	Piśmiennictwo	33

1 Niraparyb vs olaparyb w populacji z mutacją BRCA – porównanie pośrednie

1.1 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.

1.1.1 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.

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (data wyszukiwania: 25 maja 2021 roku):

- ASCO Annual Meeting 2019, 2021;
- ASCO Virtual Scientific Program 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;

Zejula® (niraparyb)

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

- ESMO Congress 2019-2021;
- Molecular Analysis for Personalised Therapy (MAP) 2019;
- ESMO Immuno-Oncology Congress 2019-2021;
- ESMO Asia Congress 2019-2021;
- ESGO Annual Meeting 2019;
- IGCS Annual 2019 Meeting.

1.1.2 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 pierwotne badania z randomizacją, celem przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator. 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. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	niraparib[all]	290
2	olaparib[all]	1764
3	#1 OR #2	1887
4	ovarian[all] OR ovary[all]	301598
5	#3 AND #4	766
6	randomized controlled trial[pt]	532851
7	random allocation[mh]	105355
8	random*[tiab]	1225139

Zejula® (niraparyb)

w monoterapii podtrzymującej u dorosłych pacjentek z zaawansowanym, niskorzędnicowym 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	Liczba trafień
9	controlled[tiab]	832164
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	1865609
11	#5 AND #10	113

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('niraparib'/exp OR niraparib) AND [embase]/lim	1449
2	('olaparib'/exp OR olaparib) AND [embase]/lim	6151
3	#1 OR #2	6591
4	(ovarian OR ovary) AND [embase]/lim	334958
5	#3 AND #4	2799
6	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	528768
7	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1385993
8	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	881055
9	randomization:de AND [embase]/lim	60388
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	1919930
11	#5 AND #10	413

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	niraparib	152
2	olaparib	541
3	#1 OR #2	675
4	ovarian OR ovary	18280
5	#3 AND #4	363

Wyszukiwanie przeprowadzono do 25 maja 2021 roku.

1.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Zejula® (niraparyb)

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

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 pacjentki z obecnością mutacji BRCA (dopuszczano badania prowadzone w obrębie szerszej populacji – bez względu na obecność mutacji BRCA, poszukując następnie wyników w obrębie docelowej populacji) 	<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 olaparyb stosowany w monoterapii podtrzymującej zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu leczniczego 	<ul style="list-style-type: none"> niraparyb lub olaparyb 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, post-marketingowe 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 lub dotyczących zagadnień nieobjętych zakresem porównania pośredniego

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
	w zakresie poszukiwanych podgrup i punktów końcowych	

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

1.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 25 maja 2021 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 889 trafień: 113 w Pubmed, 413 w Embase oraz 636 w Cochrane (CENTRAL). Wśród nich zidentyfikowano 254 duplikatów.

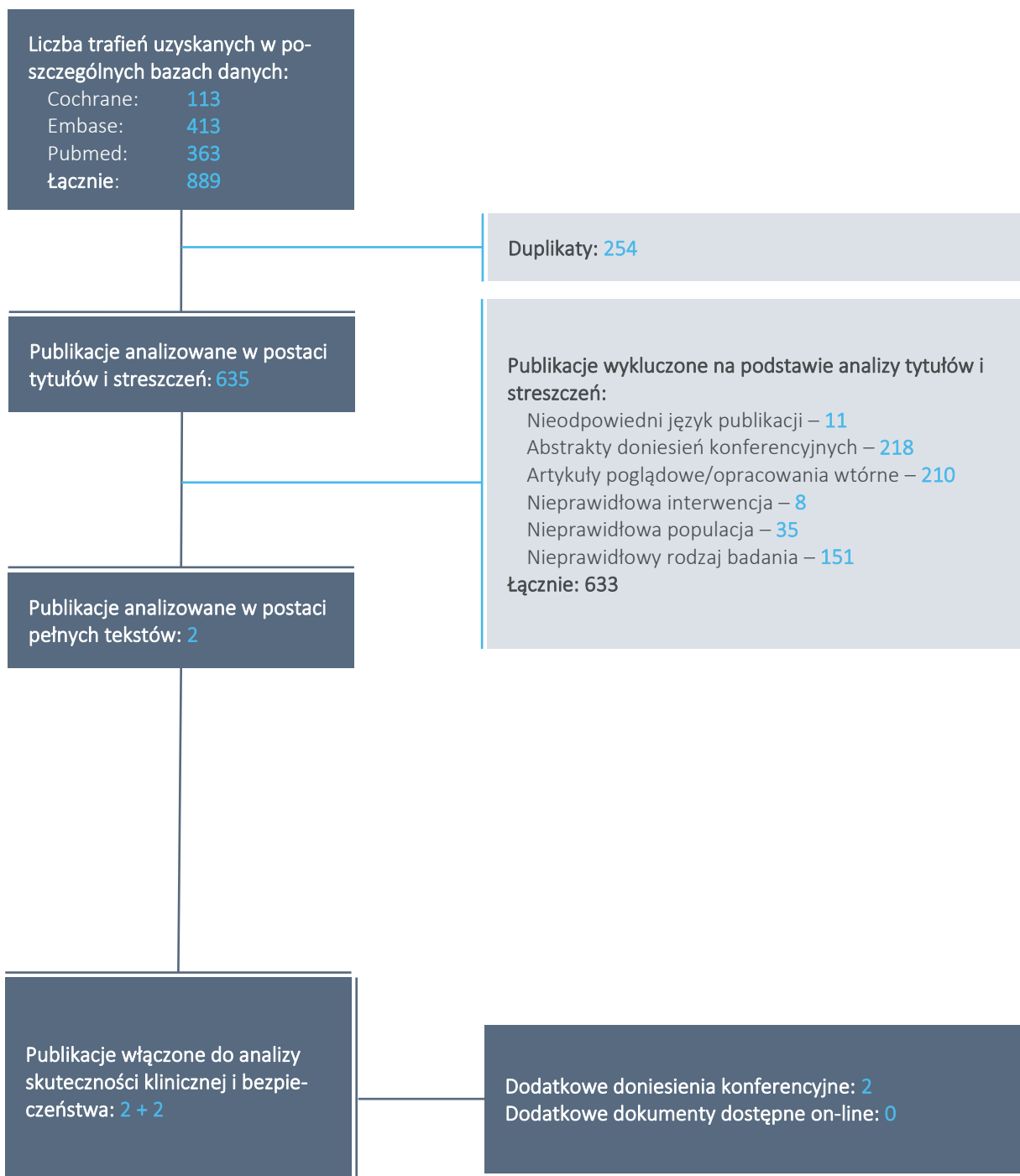
Analiza tytułów i streszczeń objęła łącznie 635 pozycji, spośród których 633 wykluczono na tym etapie – 11 było rekordami opublikowanymi w języku innym niż polski i angielski, 218 było doniesieniami konferencyjnymi, a 210 prezentowały opracowania wtórne lub pogładowe. W 151 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 8 oceniało niewłaściwą interwencję, a 35 nieprawidłową populację. Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 2 publikacje.

Do raportu włączono 2 publikacje pełnotekstowe, umożliwiające ocenę w populacji z mutacją BRCA, zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania,

- 1 publikację – *González-Martín 2019* – opisującą badanie z randomizacją *PRIMA*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo niraparybu z placebo
- 1 publikację opisującą badanie *SOLO1* (publikacja *Moore 2018*): próbę RCT porównującą olaparib (stanowiący komparator w niniejszej analizie) z placebo

W wyniku dodatkowego wyszukiwania doniesień konferencyjnych odnaleziono 2 abstrakty konferencyjne do badania *SOLO1: Banerjee 2020* i *Friedlander 2020*, w których przedstawiono wyniki w 5-letnim okresie obserwacji.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



1.3 Metodyka i zakres analiz

W ramach porównania pośredniego w obrębie wspólnej subpopulacji pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA (BRCAmut) zaplanowano zestawienie niraparybu i olaparybu przez wspólny komparator, którym było placebo. W porównaniu pośrednim zaplanowano przeprowadzenie oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w zakresie wybranych punktów końcowych, które oceniano zarówno po stronie niraparybu, jak i olaparybu. W badaniu *SOLO1* w ramach kryteriów włączenia u wszystkich pacjentek wymagano obecności somatycznej lub germinalnej mutacji w obrębie *BRCA*, natomiast badania *PRIMA* nie było takiego warunku w populacji ogólnej badania, zatem właściwą do porównania populacją była podgrupa pacjentów ze statusem HRD i mutacją w genie *BRCA*. Ostatecznie w ramach porównania pośredniego w wybranej podgrupie możliwa była jedynie ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

W obliczeniach porównania pośredniego wykorzystano metodę Buchera, która umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względny obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C}/HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$. Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań.

W rozdziałach poniżej podsumowano informacje na temat badania *SOLO1*, które zostało uwzględnione w przeprowadzonym porównaniu po stronie olaparybu i zestawiono je z badaniem *PRIMA*. W dalszych rozdziałach podsumowano wyniki przeprowadzonych porównań.

1.4 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 badania RCT, *PRIMA* (publikacja González-Martín 2019) i *SOLO1* (publikacja Moore 2018 oraz abstrakty konferencyjne Banerjee 2020 i Friedlander 2020), w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo odpowiednio niraparybu i olaparybu jako terapii podtrzymujących w odniesieniu do placebo w populacji nowo zdiagnozowanych pacjentek z zaawansowanymi nowotworami jajnika, jajowodu lub jamy otrzewnej (zbiorczo określanymi

Zejula® (niraparyb)

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

jako rak jajnika), u których uzyskano odpowiedź (częściową lub całkowitą) na pierwszą linię chemioterapii opartej na platynach.

Były to wieloośrodkowe próby, przeprowadzone w ramach metodyki poprawnie zaprojektowanego badania klinicznego z randomizacją, z równoległymi grupami i z zastosowaniem podwójnego zaślepienia. W badaniu *PRIMA* oceniono niraparyb, a w próbie *SOLO1* olaparyb. Grupę kontrolną w analizowanych próbach stanowiło placebo.

W obu badaniach głównym punktem końcowym była ocena przeżycia wolnego od progresji choroby, którą zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby według kryteriów RECIST (wersja 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – w badaniu *PRIMA* przedstawiono wyniki PFS dla populacji BRCAmut w ramach analizy przeprowadzonej centralnie przez zaślepioną, niezależną komisję (*BICR*), natomiast w próbie *SOLO1* głównym wynikiem była ocena przeprowadzona przez badaczy (w ramach analizy wrażliwości wykonano także ocenę przez zaślepioną, niezależną komisję). PFS jest **jedynym punktem końcowym**, dla którego możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego w obrębie subpopulacji BRCAmut pacjentek z rakiem jajnika.

Sponsorem próby *PRIMA* była firma GlaxoSmithKline i Tesaro (we współpracy z ENGOT [*European Network for Gynecological Oncological Trial*] oraz GOG [*Gynecologic Oncology Group Foundation*]), a badania *SOLO1* AstraZeneca i Merck. Szczegóły dotyczące metodyki opisywanych badań zestawiono 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 5. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania efektywności klinicznej niraparybu i olaparybu.

Badanie	Rodzaj hipotezy	Klasyfikacja AOTMI/ skala Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy statystycznej	Liczebność grup	Rodzaj analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
Badanie oceniające niraparyb								
<i>PRIMA (González-Martín 2019)</i>	wyższosci (superiority)	IIA/5 (R2; B2; W1)	36 [^] miesięcy	Tak ^{^^}	NIR vs PBO (populacja ITT): 487 vs 246 NIR vs PBO (populacja bezpieczeństwa): 484 vs 244 NIR vs PBO (populacja BRCAmut): 152 vs 71	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 [European Network for Gynecological Oncological Trial] oraz GOG [Gynecologic Oncology Group Foundation])
Badania oceniające olaparyb								
<i>SOLO1 (Moore 2018)</i>	wyższosci (superiority)	IIA/5 (R2; B2; W1)	mediana okresu obserwacji 40,7 (IQR: 34,9; 42,9) miesiąca w grupie OLA i 41,2 (IQR: 32,2; 41,6) miesiąca w grupie PBO aktualizacja (<i>Banerjee 2020 i Friedlander 2020</i>) okres obs.: 4,8 lat w grupie OLA i 5 lat w grupie PBO	Tak ^{^^^}	OLA vs PBO (populacja ITT): 260 vs 131 OLA vs PBO (populacja bezpieczeństwa): 260 vs 130	analiza skuteczności: populacja ITT analiza bezpieczeństwa: chore otrzymujące przynajmniej 1 dawkę przypisanego leczenia	wieloośrodkowe (15 krajów, w tym Polska)	AstraZeneca i Merck

[^] dotyczy okresu 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;

^{^^} 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 i przy założeniu hazardu względnego pomiędzy tymi grupami wynoszącego 0,50 w podgrupie chorych z mutacjami genów rekombinacji homologicznej oraz 0,65 w całej ocenianej populacji;

^{^^^} w protokole podano, że około 344 pacjentów, którzy zostaną poddani randomizacji do wyróżnionych grup badania w stosunku 2:1 zapewni 60% dojrzałość danych dla oceny PFS; założone też, że 90% moc statystyczną do wykazania istotnej różnicy w przeżyciu bez progresji między grupą OLA a grupą PBO, przy dwustronnym progu istotności 0,05, zapewni wystąpienie 206 zdarzeń w postaci progresji choroby lub zgonu; kryteria te odpowiadają hazardowi względnemu wynoszącemu 0,62, przy założeniu mediany PFS w grupie PBO 13 miesięcy.

Zeजूla® (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

Mediana okresu obserwacji wyniosła ogółem 13,8 miesiąca w próbie *PRIMA* i była krótsza niż w drugiej analizowanej próbie, gdzie w grupie olaparybu wyniosła 40,7 miesiąca, a w grupie placebo 41,2 miesiąca. Uwzględniając aktualizację wyników badania *SOLO1* w doniesieniach konferencyjnych *Banerjee 2020* i *Friedlander 2020* okres obserwacji wyniósł odpowiednio 4,8 i 5 lat. W obu analizowanych próbach do interwencji przydzielano pacjentów w stosunku 2:1 – pod względem liczebności większe było badanie *PRIMA*, w którym uwzględniono 733 pacjentki, podczas gdy w badaniu *SOLO1* analizie poddano 391 chorych. W badaniu *PRIMA* podgrupa BRCAmut, w obrębie której możliwe było wykonanie porównania pośredniego obejmowała 223 chore (152 w grupie niraparybu i 71 w placebo).

Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji ITT, a analiza bezpieczeństwa w populacji osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. Odsetek chorych, które zakończyły leczenie ocenianą interwencją był wyższy w grupie niraparybu w porównaniu do grupy olaparybu (63,0% vs 47,7%), choć mediana okresu obserwacji w badaniu *PRIMA* była prawie 3 razy krótsza niż w próbie *SOLO1*. Większy odsetek może wynikać z faktu, że w grupie niraparybu w odniesieniu do grupy olaparybu znacznie częstszą przyczyną przedwczesnego zakończenia leczenia była progresja choroby, odpowiednio około 45% vs 20%. Trzeba przy tym pamiętać, że zgodnie z protokołem badania *SOLO1* terapię analizowanym lekiem kontynuowano do momentu oceny obiektywnej progresji choroby przez badacza – po dwóch latach chore, które uzyskały odpowiedź całkowitą lub nie stwierdzono u nich dowodów na obecność choroby (*no evidence of disease*) kończyły terapię, natomiast pacjentki, u których stwierdzono dowody na obecność choroby kontynuowały leczenie. W grupie olaparybu terapię po 2 latach zgodnie z protokołem zakończyło 47,3% pacjentek. Także w próbie *PRIMA* przewidziano planowe zakończenie terapii po 36 miesiącach, jednak żadna z pacjentek nie była obserwowana tak długo, żeby mogło zostać zastosowane to kryterium. Pod względem oceny przedwczesnego przerwania leczenia tylko w próbie *SOLO1* podano, że 1 chora została utracona z obserwacji w grupie PBO. Szczegółowy przeływ chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Przeływ chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego niraparybu i olaparybu.

Liczebność pacjentów w trakcie badania	
<i>PRIMA</i>	<i>SOLO1</i>
<u>Włączenie do badania (randomizacja):</u>	
NIR: N = 487	OLA: N = 260
PBO: N = 246	PBO: N = 131
<u>Analiza skuteczności:</u>	

Zejula® (niraparyb)

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

Liczebność pacjentów w trakcie badania	
NIR: N = 487 (100%)	OLA: N = 260 (100%)
PBO: N = 246 (100%)	PBO: N = 131 (100%)
Analiza bezpieczeństwa:	
NIR: N = 484 (99,4%*)	OLA: N = 260 (100%)
PBO: N = 244 (99,2%*)	PBO: N = 130 (99,2%*)
Planowe zakończenie leczenia [^] :	
NIR: N = 0 (0%)	OLA: N = 123 (47,3%*)
PBO: N = 0 (0%)	PBO: N = 35 (26,7%*)
Przedwczesne zakończenie leczenia:	
NIR:	OLA:
<ul style="list-style-type: none"> ogółem: 307 (63,0%*) AEs: 58 (11,9%*) progresja choroby: 218 (44,8%*) wycofanie zgody: 12 (2,5%*) inne: 19 (3,9%) 	<ul style="list-style-type: none"> ogółem: 124 (47,7%*) progresja choroby: 51 (19,6%*) AEs: 30 (11,5%*) decyzja pacjenta: 22 (8,5%*) spełnienie kryteriów zakończenia leczenia^{^^}: 6 (2,3%*) poważne naruszenie protokołu: 3 (1,2%*) nieznany powód: 1 (0,4%*) inne: 11 (4,2%*)
PBO:	PBO:
<ul style="list-style-type: none"> ogółem: 175 (71,1%*) AEs: 5 (2,0%*) progresja choroby: 162 (65,9%*) wycofanie zgody: 1 (0,4%*) inne: 7 (2,8%*) 	<ul style="list-style-type: none"> ogółem: 94 (71,8%*) progresja choroby: 78 (59,5%*) AEs: 3 (2,3%*) decyzja pacjenta: 2 (1,5%*) spełnienie kryteriów zakończenia leczenia^{^^}: 1 (0,8%*) utrata z obserwacji: 1 (0,8%*) inne: 9 (6,9%*)
Kontynuowanie leczenia w momencie odcięcia danych	
NIR: N = 177 (36,3%*)	OLA: N = 13 (5,0%)
PBO: N = 69 (28,0%*)	PBO: N = 1 (0,8%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w próbie *SOLO1* po dwóch latach leczenia zgodnie z założeniami protokołu (uzyskanie całkowitej odpowiedzi lub stwierdzenie u chorej braku dowodów na obecność choroby) – pacjentki, które nie spełniały tych kryteriów mogły kontynuować leczenie; w badaniu *PRIMA* chore miały planowo skończyć leczenie po 36 miesiącach, ale na podstawie górnej granicy zakresu okresu obserwacji (28 miesięcy) można wnioskować, że w dacie odcięcia danych żadna pacjentka nie otrzymywała terapii tak długo;

^{^^} kryteria inne niż uzyskanie całkowitej odpowiedzi lub stwierdzenie u chorej braku dowodów na obecność choroby (np. obiektywna radiologiczna progresja choroby lub objawy dotyczące szpiku kostnego charakterystyczne dla zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej).

Obie próby charakteryzowały się bardzo dobrą jakością, uzyskując 5/5 punktów w skali Jadad. Ponadto przeprowadzono ocenę jakości włączonych badań pod względem analizy PFS i OS z wykorzystaniem narzędzia ROB 2 – jej wyniki w skrótovej formie graficznej zamieszczono w tabeli poniżej, zaś szczegółowe informacje dotyczące tej oceny dla analizowanych prób znajdują się w załączniku.

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 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla najistotniejszych punktów końcowych w badaniach włączonych do porównania pośredniego niraparybu i olaparybu.

Punkt końcowy	Badanie	Ocena ryzyka błędu systematycznego w zakresie poszczególnych domen					Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego
		Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanych interwencji	Brakujące dane dla punktu końcowego	Pomiar punktu końcowego	Selekcja opisanego wyniku	
PFS	PRIMA	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	SOLO1	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
OS	PRIMA	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	SOLO1	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Kolor zielony – ryzyko niskie, kolor żółty – ryzyko średnie, kolor czerwony – ryzyko wysokie.

W obu uwzględnionych w porównaniu pośrednim próbach zastosowany proces randomizacji był poprawny – chore przydzielano do grup leczenia w stosunku 2:1, wykorzystując centralny interaktywny system głosowy lub internetowy i utrzymując zaślepienie. Zarówno w próbie PRIMA, jak i SOLO1 wprowadzono stratyfikację. Z tego też względu ryzyko wynikające z nieprawidłowości procesu losowego przydziału chorych do grup uznano za niskie. Podobnie było w przypadku ryzyka odstępstwa od zaplanowanej interwencji, gdyż w obu badaniach utrzymywano podwójne zaślepienie, a oceny PFS i OS przeprowadzono w populacji ITT. Co więcej tylko w grupie placebo z badania SOLO1 utracono z obserwacji jedną chorą – dlatego też ryzyko wystąpienia brakujących danych dla wspomnianych punktów końcowych uznano za niskie. W przypadku oceny błędu systematycznego wynikającego z metody przyjętej do analizy danego punktu końcowego, zarówno dla oceny PFS, jak i dla oceny OS ryzyko uznano za niskie – przeżycie całkowite jest obiektywnym punktem końcowym, natomiast do porównania pośredniego w zakresie przeżycia bez progresji choroby wykorzystano z obu badań analizę wykonaną przez niezależną i zaślepioną komisję na podstawie obrazowania zgodnie z kryteriami RECIST. Ponieważ nie stwierdzono, aby dane dotyczące oceny PFS i OS zostały wybrane wybiórczo, a analizy przeprowadzono zgodnie z protokołem i planem analizy statystycznej, ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych otrzymanych wyników także oceniono na niskie. Biorąc wszystko powyższe pod uwagę można stwierdzić, że ogółem analizowane próby cechowały się bardzo dobrą jakością.

1.5 Charakterystyka włączonej populacji

1.5.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W obu analizowanych badaniach włączono dorosłe chore z histologicznie potwierdzonym, niskozróżnicowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. Wymagano,

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

aby rak miał histologię surowiczą lub endometrioidalną. Włączano pacjentki w stadium III lub IV zgodnie z klasyfikacją FIGO. Ponadto w próbie *SOLO1* warunkiem koniecznym do włączenia była obecność somatycznej lub germlinalnej mutacji *BRCA1* lub *BRCA2*.

W próbie *PRIMA* uwzględniono 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. W badaniu *SOLO1* określono z kolei, że u chorych w III stopniu zaawansowania wymagano przeprowadzenia przynajmniej jednego zabiegu cytoredukcji pierwotnej lub odroczonej, a w przypadku pacjentek w IV stopniu zaawansowania konieczne było przeprowadzenie biopsji i/lub pierwotnej lub odroczonej cytoredukcji. Do tej próby włączano również pacjentki z guzami, które w momencie diagnozy były uznane za nieoperacyjne, i pacjentki te poddane były tylko biopsji lub wycięciu jajnika, ale później musiały one otrzymać chemioterapię i odroczonej zabieg cytoredukcji.

Zarówno w badaniu *PRIMA*, jak i *SOLO1* podano, że pacjentki musiały otrzymać od 6-9 cykli chemioterapii opartej na platynie w ramach pierwszej linii leczenia. Dodatkowo w próbie *SOLO1*, jeśli konieczne było przerwanie tej chemioterapii, włączano pacjentki, które ukończyły co najmniej 4 jej cykle. U pacjentek włączonych do obu badań musiała występować odpowiedź całkowita lub częściowa na wspomnianą chemioterapię – w badaniu *PRIMA* sprecyzowano, że taka odpowiedź musiała wystąpić po ≥ 3 cyklach. Ponadto w badaniu *PRIMA* dopuszczono udział pacjentek, które otrzymały chemioterapię dootrzewnową. W obu analizowanych próbach podczas drugiego pomiaru stężenia CA-125, który następował w ciągu 7 dni od pierwszego, wartość stężenia nie mogła wzrosnąć o $\geq 15\%$ względem nadiru.

Wymagano, aby chore włączone do obu badań, charakteryzowała prawidłowa czynność narządów wewnętrznych, co precyzowały zgodne między badaniami określone kryteria dotyczące badań laboratoryjnych. Sprawność pacjentek musiała się mieścić w zakresie 0-1 według ECOG. W badaniu *PRIMA* wymagano ponadto centralnej oceny statusu HRD, a w próbie *SOLO1* oczekiwanej długości życia ≥ 16 tygodni. W próbie *PRIMA* randomizację przeprowadzano w ciągu 12 tygodni od pierwszego dnia ostatniego cyklu chemioterapii, a w badaniu *SOLO1* w ciągu 8 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii, co zdefiniowano jako ostatni dzień wlewu. W badaniu *SOLO1* włączano chore w wieku pomenopauzalnym lub z brakiem dowodów na ciążę, co potwierdził ujemny wynik testu ciążowego, a w próbie *PRIMA* z ujemnym wynikiem testu ciążowego bądź stosujące uznane środki antykoncepcyjne bądź abstynencję seksualną 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

trakcie badania. Chore musiały być także w stanie realizować założenia protokołów badań, w tym dotyczące sposobu przyjmowania leków. Wymagano także dostępności próbek biopsji guza lub zgody na pobranie takiej próbki.

W próbie *PRIMA* kryterium wykluczającym udział chorych z badania była diagnoza nabłonkowego raka jajnika o histologii śluzowatej lub jasnokomórkowej bądź mięsakoraka lub nieodróżnionego raka jajnika, a w próbie *SOLO1* stwierdzenie mutacji *BRCA1* i/lub *BRCA2*, które są uważane za nieszkodliwe, wczesne stadium choroby wg FIGO, a także diagnoza synchronicznego, pierwotnego raka endometrium (z wyjątkami sprecyzowanymi w tabeli poniżej).

W obu analizowanych próbach u pacjentek nie mógł zostać przeprowadzony duży zabieg chirurgiczny (w ciągu 3 tygodni przed rozpoczęciem badania *PRIMA* albo w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania *SOLO1*) oraz drenaż w przebiegu wodobrzusza (w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do próby *PRIMA* i podczas ostatnich dwóch cykli ostatniej chemioterapii przed włączeniem w badaniu *SOLO1*). W próbie *PRIMA* chore nie mogły być poddane więcej niż 2 zabiegom cytoredukcyjnym w ocenianym schorzeniu, a w badaniu *SOLO1* > 1 takiemu zabiegowi przed randomizacją do próby. Ponadto w próbie *PRIMA* wykluczano pacjentki z rakiem w stopniu zaawansowania III bez widocznej choroby resztkowej po pierwotnym zabiegu cytoredukcji, a w badaniu *SOLO1* chore z wcześniejszym allogenicznym przeszczepem szpiku kostnego.

Kolejnymi kryteriami dyskwalifikującymi pacjentki z udziału w analizowanych badaniach było wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP oraz leków w fazie badań. Pacjentki nie mogły także wcześniej stosować bewacyzumabu – w próbie *PRIMA* jako leczenia podtrzymującego, a w badaniu *SOLO1* zarówno jako terapii skojarzonej lub leczenia podtrzymującego po terapii skojarzonej. W badaniu *PRIMA* dopuszczono pacjentki, którym podawano bewacyzumab wraz z chemioterapią pierwszej linii, pod warunkiem otrzymania ostatniej dawki bewacyzumabu ≥ 28 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu. W próbie *SOLO1* ponadto wykluczano pacjentki, u których stwierdzono stabilną chorobę lub jej progresję pod koniec chemioterapii w pierwszej linii, chore z wcześniejszą diagnozą i leczeniem z powodu wcześniejszego stadium raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, pacjentki z wcześniejszą chemioterapią w ramach nowotworu jamy brzusznej lub miednicy. W badaniu tym kryterium wykluczającym była także ogólnoustrojowa chemioterapia lub radioterapia (z wyjątkiem przyczyn paliatywnych). Z kolei w próbie *PRIMA* do badania nie włączano chorych z radioterapią paliatywną obejmującą > 20% szpiku kostnego w ciągu 1 tygodnia od pierwszej dawki ocenianego leku.

Zejula® (niraparyb)

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

Inne kryteria, które prowadziły do wykluczenia pacjentek z badań obejmowały m.in. nadwrażliwość na badane leki lub ich składniki pomocnicze, udział w innym badaniu klinicznym (w próbie *SOLO1* sprecyzowano, że podczas chemioterapii przed randomizacją), diagnoza innego nowotworu (z wyjątkami sprecyzowanymi w tabeli poniżej), obecność istotnych, niekontrolowanych schorzeń ogólnoustrojowych lub aktywnych zakażeń, upośledzenie czynności układu immunologicznego, ciąża i karmienie piersią. W badaniu *SOLO1* podano także, że z udziału dyskwalifikowała pacjentki obecność objawowych, niekontrolowanych przerzutów do mózgu.

Szczegóły dotyczące kryteriów selekcji chorych w opisywanych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do porównania efektywności klinicznej NIR vs OLA, badania *PRIMA* i *SOLO1*.

Kryterium	<i>PRIMA</i>	<i>SOLO1</i>
	Kryteria włączenia	
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"> ▪ Nowo zdiagnozowany, potwierdzony histologicznie, zaawansowany oraz z mutacją BRCA, niskozróżnicowany rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej o histologii surowiczej lub endometrioidalnej (na podstawie badań histopatologicznych) ▪ Udokumentowana mutacja <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, która definiuje się jako patologiczną (<i>deleterious</i>) lub przypuszcza się, że jest patologiczna (ma negatywny wpływ [<i>detrimental</i>] lub prowadzi do utraty funkcji) ▪ Stadium III lub IV według klasyfikacji FIGO
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"> ▪ U chorych w III stopniu zaawansowania wymagano przynajmniej jednego zabiegu cytoredukcji (pierwotnego lub odroczonego, z ang. <i>upfront or interval debulking</i>) ▪ U pacjentek w IV stopniu zaawansowania musiała zostać przeprowadzona biopsja i/lub pierwotny lub odroczonej zabieg cytoredukcji ▪ Włączano pacjentki, które w momencie diagnozy były uznane za nieoperacyjne i poddane tylko biopsji lub wycięciu jajnika, ale później musiały otrzymać chemioterapię i odroczonej zabieg cytoredukcji
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) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ukończenie pierwszej linii chemioterapii opartej na platynie (podawanej dożylnie lub dootrzewnowo; na przykład karboplatynie lub cisplatynie) przed randomizacją ▪ Uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie, bez dowodów na progresję choroby w obrazowaniu wykonanym po zakończeniu chemioterapii, jak i bez wzrastającego stężenia CA-125; do badania nie włączano pacjentek z chorobą stabilną po zakończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na platynie; odpowiedź całkowita była zdefiniowana jako brak choroby mierzalnej wg RECIST lub choroba niemierzalna podczas obrazowania i prawidłowe stężenie CA-125, z kolei odpowiedź częściowa to $\geq 30\%$ zmniejszenie objętości guza od początku do zakończenia

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

Kryterium	PRIMA	SOLO1
	<ul style="list-style-type: none"> Dopuszczono udział pacjentek otrzymujących chemioterapię dootrzewnową 	<p>chemioterapii lub brak dowodów na chorobę mierzalną wg RECIST w obrazowaniu po zakończeniu chemioterapii, ze stężeniem CA-125, które nie zmniejszyło się do prawidłowego zakresu</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 6 i ≤ 9 cykli chemioterapii opartej na platynie, jeśli jednak musi ona zostać przerwana w wyniku toksyczności związanej ze stosowaniem platyny, wymagane są co najmniej 4 cykle Wartości stężenia CA-125: w przypadku, kiedy pierwszy pomiar da wartość mniejszą lub równą GGN pacjent kwalifikuje się do randomizacji i nie ma konieczności powtórnego pomiaru, natomiast jeśli pierwszy pomiar wskazuje na wartości większą niż GGN, konieczne jest przeprowadzenie drugiej oceny, 7 dni po pierwszym pomiarze – jeśli w drugiej ocenie wartość wynosi ≥ 15% wartości pierwszej pacjent nie kwalifikuje się do randomizacji
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> 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 abstinencji 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 ≥ 1500/μl Liczba płytek krwi ≥ 100000/μl Hemoglobina ≥ 10 g/dl 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat Płeć żeńska Randomizacja w ciągu 8 tyg. od przyjęcia ostatniej dawki chemioterapii (zdefiniowanej jako ostatni dzień wlewu) Stopień sprawności ECOG 0-1 Oczekiwana długość życia ≥ 16 tygodni Kobiety w wieku pomenopauzalnym lub brak dowodów na ciążę – ujemny wynik testu ciążowego (z moczu lub osocza), wykonany przed testem Myriad BRCA w trakcie pierwszej części badań przesiewowych, podczas 28 dni przed podaniem analizowanego leczenia oraz potwierdzony przed pierwszym dniem podania terapii Zdolność chorych do przestrzegania protokołu, w tym przyjmowania leczenia, przestrzegania wizyt kontrolnych oraz zaplanowanych badań Dostępność próbki biopsji guza pierwotnego (utrwalona w formalinie lub parafinie) lub zgoda na pobranie takiej próbki Prawidłowa czynność narządów i szpiku kostnego, określona parametrami badań laboratoryjnych (pomiar w ciągu 28 dni przed podaniem leków analizowanych w próbie):

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

Kryterium	PRIMA	SOLO1
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Kreatynina w osoczu $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub obliczony klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min (przy użyciu formuły Cockroft'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 następczej otrzymywanej terapii ▪ Dostępność próbki biopsji guza (utrwalona w formalinie lub parafinie), lub zgoda na pobranie takiej próbki ▪ Możliwość stosowania leków w postaci doustnej 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Stężenie hemoglobiny $\geq 10,0$ g/dl, bez transfuzji krwi w ciągu ostatnich 28 dni ○ Całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ○ Liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ ○ Kreatynina w osoczu $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ w danym ośrodku ○ Całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ w danym ośrodku ○ AST oraz ALT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ w danym ośrodku, a w przypadku obecnych przerzutów do wątroby $\leq 5 \times \text{GGN}$ w danym ośrodku
Kryteria wykluczenia		
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjentki z nabłonkowym rakiem jajnika o histologii śluzowatej lub jasno-komórkowej ▪ Mięsakorak lub niezróżnicowany rak jajnika 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mutacje BRCA1 i/lub BRCA2, które są uważane za nieszkodliwe ▪ Wczesne stadium choroby (stopień I, IIA, IIB lub IIC wg FIGO) ▪ Synchroniczny, pierwotny rak endometrium, z wyjątkiem chorych spełniających dwa warunki: stadium zaawansowania < 2 oraz < 60 lat w momencie diagnozy raka endometrium w stadium IA lub IB w stopniu 1 lub 2 bądź stadium IA w stopniu 3 gruczolakoraka endometrialnego lub ≥ 60 lat w momencie rozpoznania raka endometrium w stadium I A i w stopniu 1 lub 2 gruczolakoraka endometrialnego (do badania nie kwalifikowano chorych z surowiczym lub jasnokomórkowym gruczolakorakiem lub rakiem mięsakiem endometrium)
Kryteria chirurgiczne	<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 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ > 1 zabieg cytoredukcyjny przed randomizacją do próby ▪ Drenaż w przebiegu wodobrzusza podczas ostatnich dwóch cykli ostatniej chemioterapii przed włączeniem do badania ▪ Duży zabieg chirurgiczny przeprowadzony w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia badania lub brak ustąpienia wszystkich niekorzystnych efektów przebytego zabiegu chirurgicznego ▪ Wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego
Zejula® (niraparyb)	<p>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>	

Kryterium	PRIMA	SOLO1
Kryteria odnośnie wcześniejszej chemioterapii lub ogólnie wcześniejszego leczenia	<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 otrzymały 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 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP, w tym olaparybem ▪ Stosowanie bewacyzumabu w ramach pierwszej linii leczenia (skojarzenie lub jako terapia podtrzymująca po terapii skojarzonej) ▪ Stosowanie jakiegokolwiek leku w fazie badań w ramach pierwszej linii leczenia ▪ Stabilna choroba lub jej progresja w obrazowaniu bądź kliniczne dowody progresji pod koniec chemioterapii w pierwszej linii ▪ Wcześniejsza diagnoza i leczenie z powodu wcześniejszego stadium raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej ▪ Wcześniejsza chemioterapia w ramach nowotworu jamy brzusznej lub miednicy, w tym leczenie w celach diagnostycznych we wczesnych stadiach raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (do badania mogły zostać włączone chore, które otrzymały wcześniejszą terapię adjuwantową zlokalizowanego raka piersi, pod warunkiem, że leczenie zostało zakończone > 3 lata przed rejestracją do badania, a pacjentki nie miały choroby nawrotowej ani przerzutowej) ▪ Otrzymywanie jakiegokolwiek ogólnoustrojowej chemioterapii lub radioterapii (z wyjątkiem przyczyn paliatywnych) w ciągu 3 tygodni przed otrzymaniem analizowanego leczenia (lub w dłuższym okresie w zależności od stosowanych rodzajów leczenia)
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsza randomizacja w obecnym badaniu ▪ Udział w innym badaniu klinicznym podczas chemioterapii przed randomizacją ▪ Inny nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem odpowiednio leczonego nieczerniakowatego raka skóry, leczonego z intencją wyleczenia raka szyjki macicy in situ, raka przewodowego in situ, raka endometrium w stadium 1 stopnia 1 i innych guzów litych, w tym chłoniaków (bez zajęcia szpiku kostnego) leczonych z intencją wyleczenia, bez oznak choroby przez ≥ 5 lat; pacjentki ze zlokalizowanym rakiem piersi kwalifikowano do badania, jeśli ukończyły chemioterapię adjuwantową ponad 3 lata przed rejestracją do badania i pozostawały wolne od choroby nawrotowej lub przerzutowej

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

Kryterium	PRIMA	SOLO1
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 skryningu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jednoczesne stosowanie znanych silnych inhibitorów cytochromu P450 3A4, takich jak ketokonazol, itraconazol czy klatromycyna ▪ Trwała toksyczność spowodowana wcześniejszą terapią przeciwnowotworową, z wyłączeniem łusienia ▪ Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa ▪ Objawowe, niekontrolowane przerzuty do mózgu (nie wymagano badania w celu potwierdzenia braku przerzutów do mózgu); pacjentka mogła otrzymać stabilną dawkę kortykosteroidów przed i w trakcie badania, o ile ich podawanie zostało rozpoczęte przynajmniej 4 tygodnie przed podaniem analizowanego leczenia ▪ Ucisk rdzenia kręgowego, chyba, że wprowadzono odpowiednie leczenie i w ciągu 28 dni choroba miała charakter stabilny ▪ Poważne, niekontrolowane zaburzenia medyczne, choroby ogólnoustrojowe, niebędące nowotworami złośliwymi czy aktywne, niekontrolowane zakażenia, w tym niekontrolowana arytmia komorowa, niedawny (w ciągu ostatnich 3 miesięcy) zawał mięśnia sercowego, niekontrolowane duże napady padaczkowe, niestabilny ucisk rdzenia kręgowego, zespół żyły głównej górnej, rozległa śródmiąższowa obustronna choroba płuc (rozpoznana za pomocą tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości) oraz wszelkie zaburzenia psychiczne uniemożliwiające pozyskanie świadomej zgody ▪ Pacjentki z obniżoną odpornością (<i>immunocompromised</i>), np. z HIV ▪ Stwierdzona nadwrażliwość na olaparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą ▪ Aktywne zapalenie wątroby (np. typu B lub C) – możliwe przeniesienia zakażenia przez krew i inne płyny ustrojowe ▪ Transfuzja krwi pełnej w ciągu 120 dni przed włączeniem do badania ▪ Karmienie piersią ▪ Niezdolność do połykania leków doustnych oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które mogą zakłócać wchłanianie badanych leków ▪ Spoczynkowe EKG ze skorygowanym odstępem QT > 470 ms ≥ 2 punktach czasowych w ciągu 24 godzin lub historia zespołu długiego QT w rodzinie

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

Podsumowując należy uznać, że kryteria selekcji opisywanych badań są dość podobne i z pewnymi ograniczeniami związanymi z wymogiem mutacji *BRCA1* i/lub *BRCA2* w próbie *SOLO1*, a brakiem takiego kryterium w próbie *PRIMA*, a uwzględniając podgrupę pacjentów z mutacją *BRCA* z badania *PRIMA* z dobrą zgodnością, umożliwiając przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator w postaci placebo.

1.5.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściowe charakterystyki pacjentów włączonych do obu badań (w badaniu *PRIMA* łącznie oceniono 728 chorych, a w próbie *SOLO1* 391 pacjentek). W badaniu *PRIMA* podgrupa BRCAmut, w obrębie której możliwe było wykonanie porównania pośredniego obejmowała obejmowała 223 chore (152 w grupie niraparybu i 71 w placebo). Na ich podstawie można stwierdzić, że pod względem oceny sprawności w obu próbach uwzględniono prawie $\geq 2/3$ pacjentek w stopniu 0 według skali ECOG, a u większości z nich ($\geq 80\%$) guz pierwotny zlokalizowany był w jajniku. U prawie wszystkich chorych występował surowiczy typ histopatologiczny raka, a u ponad 90% pacjentek stężenie CA-125 było mniejsze lub równe górnej granicy normy. U największego odsetka chorych zastosowano 6 cykli wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie (około 68-81%), podczas, gdy 7-9 cykli w zależności od analizowanej w badaniach grupy otrzymało około 18-26% pacjentek.

Analizowane próby różniły się przede wszystkim medianą wieku uwzględnionych chorych, która w badaniu *SOLO1* było o prawie 10 lat mniejsza. W badaniu tym uwzględniono także znacznie większy odsetek pacjentek z III stadium zaawansowania raka wg FIGO (84,6% w grupie OLA i 80,2% w grupie PBO w porównaniu do 65,3% w grupie NIR i 64,2% w grupie PBO w próbie *PRIMA*), a w związku z tym także mniejszy odsetek pacjentów w stadium IV (15,4% w grupie OLA i 19,8% w grupie PBO w porównaniu do 34,7% w grupie NIR i 35,8% w grupie PBO w próbie *PRIMA*). W badaniu *SOLO1* większy odsetek chorych wykazywał także odpowiedź całkowitą na wcześniejsze leczenie chemioterapią opartą na platynie (około 82% w obu analizowanych grupach w porównaniu do około 70% w próbie *PRIMA*).

Tabela 9. Charakterystyki wyjściowe pacjentek, NIR vs OLA, badania *PRIMA* i *SOLO1*.

Charakterystyka wyjściowa [^]	Badanie <i>PRIMA</i>		Badanie <i>SOLO1</i>	
	NIR (N = 484)	PBO (N = 244)	OLA (N = 260)	PBO (N = 131)
Wiek [lata]				
Mediana (zakres)	62 (32-85)	62 (33-88)	53,0 (29-82)	53,0 (31-84)

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

Charakterystyka wyjściowa [^]	Badanie <i>PRIMA</i>		Badanie <i>SOLO1</i>	
	NIR (N = 484)	PBO (N = 244)	OLA (N = 260)	PBO (N = 131)
Ocena sprawności w skali ECOG, n (%)				
0	337 (69,2%)	174 (70,7%)	200 (76,9%)	105 (80,2%)
1	150 (30,8%)	72 (29,3%)	60 (23,1%)	25 (19,1%)
bd.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,8%)
Stadium zaawansowania raka według klasyfikacji FIGO, n (%)				
ogółem	318 (65,3%)	158 (64,2%)	220 (84,6%)	105 (80,2%)
III	A	7 (1,4%)	4 (1,6%)	bd.
	B	16 (3,3%)	12 (4,9%)	bd.
	C	285 (58,5%)	138 (56,1%)	bd.
	nie określono	10 (2,1%)	4 (1,6%)	bd.
IV	169 (34,7%)	88 (35,8%)	40 (15,4%)	26 (19,8%)
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)				
Jajnik	388 (79,7%)	201 (81,7%)	220 (84,6%)	113 (86,3%)
Jajowód	65 (13,3%)	32 (13,0%)	22 (8,5%)	11 (8,4%)
Otrzewna	34 (7,0%)	13 (5,3%)	15 (5,8%)**	7 (5,3%)
Typ histopatologiczny raka^{^^}, n (%)				
Surowiczy	465 (95,5%)	230 (93,5%)	246 (94,6%)	130 (99,2%)
Endometrioidalny	11 (2,3%)	9 (3,7%)	9 (3,5%)	0
Inny	11 (2,3%)	6 (2,4%)	5 (1,9%***)	1 (0,8%***)
Wcześniejsza chemioterapia neoadjuwantowa, n (%)				
Tak	322 (66,1%)	167 (67,9%)	bd.	bd.
Nie	165 (33,9%)	79 (32,1%)	bd.	bd.
Odpowiedź na leczenie chemioterapią opartą na platynie, n (%)				
Całkowita	337 (69,2%)	172 (70,0%)	213 (81,9%)	107 (81,7%)
Częściowa	150 (30,8%)	74 (30,0%)	47 (18,1%)	24 (18,3%)
Stężenie CA-125, n (%)				
≤ GGN	450 (92,4%)	226 (91,9%)	247 (95,0%)	123 (93,9%)
> GGN	34 (7,0%)	18 (7,3%)	13 (5,0%)	7 (5,3%)
Brak danych	3 (0,6%)	2 (0,8%)	0 (0%)	1 (0,8%)
Liczba cykli chemioterapii opartej na platynie, n (%)				
6	333 (68,4%)	170 (69,1%)	198 (76,2%)	106 (80,9%)
7-9	124 (25,5%)	62 (25,2%)	58 (22,3%*)	24 (18,3%*)
Brak danych	30 (6,2%)	14 (5,7%)	4 (1,5%) ^{^^^}	1 (0,8%) ^{^^^}

Zejula® (niraparab)

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

- [^] 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 surowicy;
- ^{^^^} podano liczbę pacjentek z 4-5 cyklami chemioterapii opartej na platynie;
- ^{**} inna lokalizacja obejmowała jajnik, jajowód i sieć (*omentum*) u jednej chorej, jajnik i otrzewną u drugiej pacjentki oraz jajnik i jajowód u trzeciej chorej;
- ^{***} mieszany: surowicy/endometrioidalny.

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

W obu analizowanych badaniach leki (niraparyb i olaparyb) podawano doustnie. Niraparyb początkowo podawano w dawce 300 mg/dzień. Później wprowadzono możliwość otrzymanie przez chore mniejszej dawki, czyli 200 mg/dzień, która była podawana pacjentkom z masą ciała < 77 kg i/lub z liczbą płytek krwi < 150 000/mm³. Olaparyb stosowano natomiast w dawce 300 mg 2 × dziennie. W obu próbach kontrolę stanowiło placebo dopasowane wyglądem do aktywnych interwencji, które było podawane w analogicznym schemacie. W próbie *PRIMA* leczenie kontynuowano przez 36 miesięcy lub do wystąpienia progresji choroby. Z kolei w badaniu *SOLO1* sprecyzowano, że terapię analizowanym lekiem kontynuowano przez 2 lata do momentu oceny obiektywnej progresji choroby przez badacza – po dwóch latach chore, które uzyskały odpowiedź całkowitą lub nie stwierdzono u nich dowodów na obecność choroby (*no evidence of disease*) kończyły terapię, natomiast pacjentki, u których stwierdzono dowody na obecność choroby mogły kontynuować leczenie, jeśli lekarz uznał, że będzie to przynosiło korzyści.

W badaniu *PRIMA* nie dozwolono przechodzenia pacjentek (*cross-over*) z grupy placebo do grupy niraparybu, podobnie w próbie *SOLO1* przechodzenie pacjentek między wyróżnionymi grupami leczenia nie zostało przewidziane w protokole.

Zarówno w próbie *PRIMA*, jak i badaniu *SOLO1* zabronione było stosowanie innego leczenia przeciwnowotworowego (w próbie *SOLO1* sprecyzowano, że obejmowało ono m.in. chemioterapię, immunoterapię, terapię hormonalną) oraz szczepionek zawierających żywe wirusy i bakterie. W badaniu *PRIMA* zalecono ostrożność przy wdrażaniu terapii z udziałem cytochromu P450 (CYP1A2), a w próbie *SOLO1* zabronione było stosowanie inhibitorów CYP3A4 oraz zalecane unikanie induktorów tego enzymu. Ponadto w pierwszym cyklu leczenia w próbie *PRIMA* nie powinny być używane cytokiny podawane profilaktycznie (np. GCSF). W obu analizowanych badaniach dopuszczano leki zmniejszające krzepliwość krwi, takie jak warfaryna, aspiryna czy heparyna, ale pod warunkiem zachowania szczególnej ostrożności i stałego monitorowania chorych, w tym czasu protrombinowego. Pacjentki z obu prób w konkretnych sytuacjach opisanych w tabeli poniżej mogły także otrzymać paliatywną radioterapię.

Zejula® (niraparyb)

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

W obu próbach dopuszczano także możliwość redukcji dawki analizowanych terapii – szczegóły dotyczące procedur stosowanych w opisywanych badaniach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Charakterystyka procedur medycznych, którym zostały poddane osoby badane w badaniach włączonych do porównania efektywności klinicznej NIR vs OLA, badania *PRIMA* i *SOLO1*.

Interwencja	Kontrola	Dodatkowe lub zabronione leczenie	Możliwość redukcji dawki
Badanie <i>PRIMA</i>			
<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) 	<p>Placebo dopasowane wyglądem do niraparybu, podawane w analogicznym schemacie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dopuszczono stosowanie <u>dodatkowego</u> leczenia przez pacjentki, pod warunkiem prowadzenia dziennika dawkowania takiego leczenia oraz monitorowania wszystkich zmian w dodatkowym leczeniu, wśród leczenia dopuszczono wyróżniono paliatywną radioterapię w leczeniu już istniejących małych obszarów bolesnych przerzutów, których nie można leczyć miejscowo lub ogólnoustrojowo lekami przeciwbólowymi, pod warunkiem braku dowodów na progresję choroby ▪ <u>Zabronione:</u> <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. GCSF) 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 	<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)

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

Interwencja	Kontrola	Dodatkowe lub zabronione leczenie	Możliwość redukcji dawki
		<p>przetwarzanymi z udziałem tego enzymu</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 ○ Szczepionki zawierające żywe wirusy i bakterie 	
Badania SOLO1			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Olaparyb podawany doustnie w dawce 300 mg (2 × dziennie) 	<p>Placebo dopasowane wyglądem do niraparybu, podawane w analogicznym schemacie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Dozwolone:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ W badaniu mogły wziąć udział pacjentki przyjmujące warfarynę oraz heparynę podskórną (przy zalecanym monitorowaniu czasu protrombinowego) ○ Leki przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe w przypadku wystąpienia tych AEs ○ Radioterapia paliatywna w leczeniu bólu w miejscu przerzutów do kości obecnych wyjściowo, pod warunkiem, że nie wskazują one na kliniczną progresję w czasie trwania badania (analizowane w badaniu leczenie powinno zostać wstrzymane 3 dni przed jej podaniem, a wznowione w ciągu 4 tygodnie po jej zakończeniu i ustąpieniu toksyczności w obrębie szpiku kostnego) ▪ <u>Zabronione:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Inna terapia przeciwnowotworowa (chemioterapia, immunoterapia, terapia hormonalna [z wyjątkiem hormonalnej terapii zastępczej], radioterapia, terapie biologiczne i inne nowe leki) ○ Szczepionki zawierające żywe wirusy i bakterie (w czasie otrzymywania analizowanych leków i 30 dni okresu obserwacji) ○ Inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol czy klatromycyna – zalecany okres 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W przypadku wystąpienia anemii oraz neutropenii i leukopenii w stopniu nasilenia ≥ 3 zalecano przerwanie leczenia (na maksymalnie 4 tygodnie dla anemii), a w razie powtórzenia się takich AEs lub wystąpienia anemii z neutropenią i/lub trombocytopenią dawka olaparybu powinna być zredukowana najpierw do 250 mg, a następnie do 200 mg 2 × dziennie

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

Interwencja	Kontrola	Dodatkowe lub zabronione leczenie	Możliwość redukcji dawki
		wymywania: 1 tydzień); zalecane jest także unikanie induktorów CYP3A4 (np. karbamazepina, modafinil czy ziele dziurawca, zalecany okresy wymywania w zależności od leku: 3-5 tygodni)	

1.1 Skuteczność kliniczna

Ponieważ w badaniu *SOLO1*, u wszystkich pacjentów wymagano mutacji *BRCA*, właściwą do porównania populacją z badania *PRIMA* była podgrupa pacjentów ze statusem HRD i mutacją w genie *BRCA*. W ramach porównania pośredniego w wybranej podgrupie możliwa była jedynie ocena przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS).

Wyniki oceny skuteczności przedstawiono w rozdziałach poniżej. W każdym przypadku określono źródło danych wykorzystanych po stronie niraparybu i olaparybu. Oceniane punkty końcowe były jednoznacznie i podobnie zdefiniowane między badaniami. Mediana okresu obserwacji w badaniu *PRIMA* wynosiła ogółem 13,8 miesiąca, a w próbie *SOLO1* 40,7 miesiąca w grupie OLA i 41,2 miesiąca w grupie PBO (*Moore 2018*). W ramach aktualizacji badania *SOLO1* przedstawiono także wyniki w okresie obserwacji odpowiednio 4,8 i 5 lat (*Banerjee 2020* i *Friedlander 2020*).

1.1.1 Przeżycie wolne od progresji choroby – podgrupa *BRCA* z badania *PRIMA* i populacja ogólna z próby *SOLO1* (pacjentki z mutacją *BRCA1* i/lub *BRCA2*)

W tabeli zamieszczono wyniki porównania pośredniego niraparybu oraz olaparybu w zakresie analizy przeżycia wolnego od progresji choroby. Dane po stronie niraparybu pochodziły z podgrupy pacjentek z mutacją *BRCA* z badania *PRIMA*, a po stronie olaparybu z populacji ogólnej próby *SOLO1* (w badaniu tym według charakterystyk wszystkie pacjentki miały mutację *BRCA1* lub/i *BRCA2*). W próbie *PRIMA* główna analiza PFS była dokonywana przez niezależną, zaślepioną komisję, i w tej ocenie przedstawiono wyniki w podgrupie *BRCAmut*, dlatego też taką ocenę PFS wybrano jako podstawową do poniższego porównania z badania *SOLO1*. Dodatkowo wykonano porównanie uwzględniające po stronie olaparybu wyniki uzyskane w ocenie badaczy, które są dostępne z głównej publikacji z badania *SOLO1* (*Moore 2018*) oraz dla kolejnego punktu odcięcia danych (na 5 marca 2020 r.), zaprezentowane w abstraktach konferencyjnych (*Banerjee 2020* i *Friedlander 2020*).

Zejula® (niraparyb)

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

Tabela 11. Wyniki porównania pośredniego dla oceny PFS; populacja BRCAmut (próba PRIMA) i populacja ogólna (badanie SOLO1), NIR vs OLA.

Źródło danych	NIR vs PBO, HR (95% CI)		OLA vs PBO, HR (95% CI)	
Mutacje BRCA (PRIMA, ocena BICR) vs populacja ogólna (SOLO1, ocena BICR)				
	Mediana PFS (NIR)	Mediana PFS (PBO)	Mediana PFS (OLA)	Mediana PFS (PBO)
Niraparyb: badania PRIMA (González-Martín 2019) Olaparyb: próba SOLO1 (Moore 2018)	22,1 mies. (95% CI: 19,3; nie osiągnięto)	10,9 mies. (95% CI: 8,0; 19,4)	nie osiągnięta	13,8 mies.
	0,40 (0,27; 0,62), p < 0,001; IS		0,28 (0,20; 0,39), IS	
Wynik porównania pośredniego, NIR vs OLA	<u>1,43 (0,84; 2,43), NS</u>			
Mutacje BRCA (PRIMA, ocena BICR) vs populacja ogólna (SOLO1, ocena badaczy)				
	Mediana PFS (NIR)	Mediana PFS (PBO)	Mediana PFS (OLA)	Mediana PFS (PBO)
Niraparyb: badania PRIMA (González-Martín 2019) Olaparyb: próba SOLO1 (Moore 2018)	22,1 mies. (95% CI: 19,3; nie osiągnięto)	10,9 mies. (95% CI: 8,0; 19,4)	nie osiągnięta	13,8 mies.
	0,40 (0,27; 0,62), IS		0,30 (0,23; 0,41), IS	
Wynik porównania pośredniego, NIR vs OLA	<u>1,33 (0,80; 2,21), NS</u>			
Mutacje BRCA (PRIMA, ocena BICR) vs populacja ogólna (SOLO1, ocena badaczy – aktualizacja)				
	Mediana PFS (NIR)	Mediana PFS (PBO)	Mediana PFS (OLA)	Mediana PFS (PBO)
Niraparyb: badania PRIMA (González-Martín 2019) Olaparyb: próba SOLO1 (Banerjee 2020 i Friedlander 2020).	22,1 mies. (95% CI: 19,3; nie osiągnięto)	10,9 mies. (95% CI: 8,0; 19,4)	56 mies.	13,8 mies.
	0,40 (0,27; 0,62), IS		0,33 (0,25; 0,43), IS	
Wynik porównania pośredniego, NIR vs OLA	<u>1,21 (0,74; 1,99), NS</u>			

IS istotne statystycznie,
NS nieistotne statystycznie.

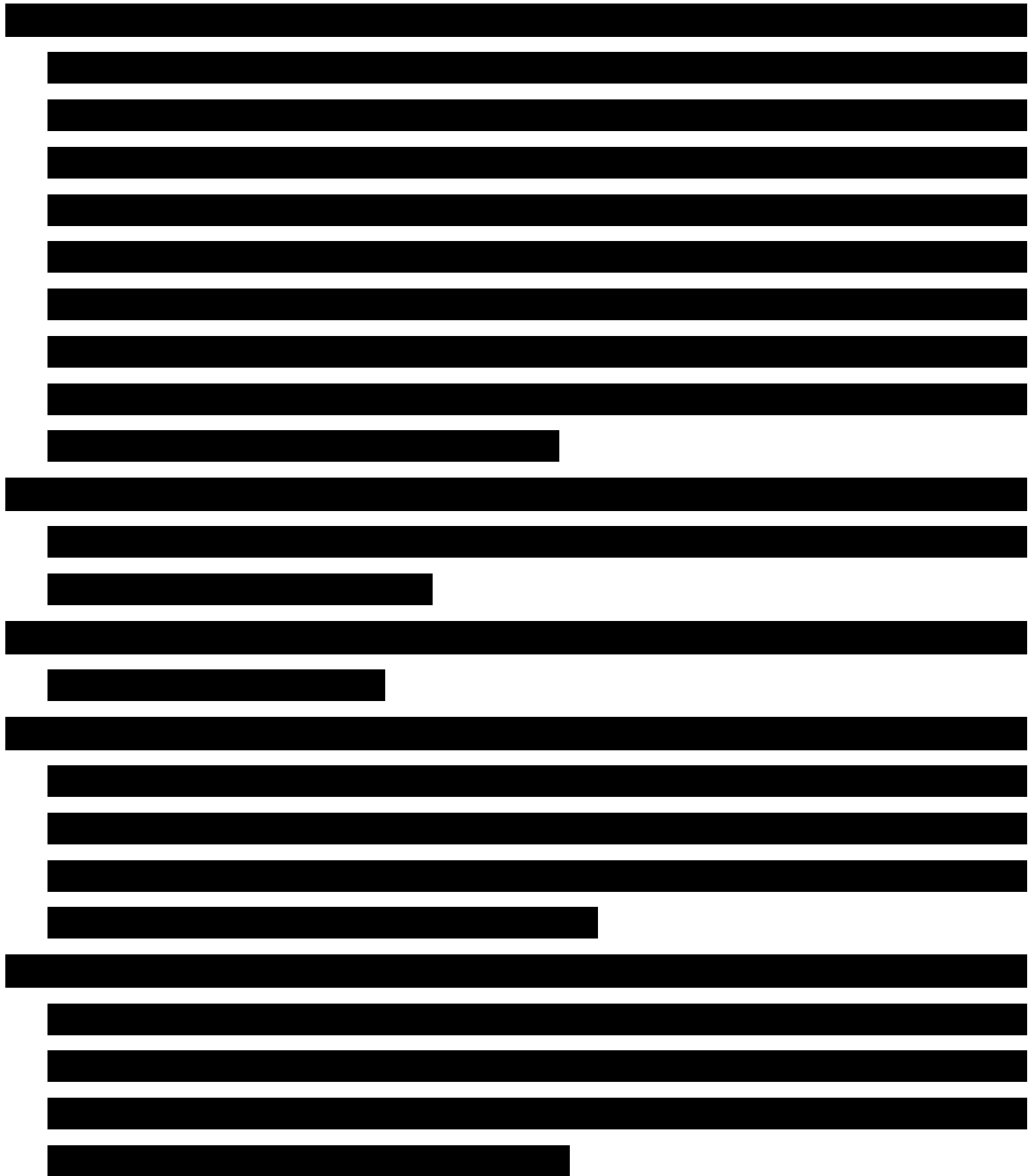
Zarówno niraparyb, jak i olaparyb znamienne redukował ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu w populacji pacjentek z mutacją BRCA. Skuteczność obu leków była w tej podgrupie porównywalna – w wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy niraparybem a olaparybem w ryzyku wystąpienia progresji lub zgonu, w żadnym z trzech wariantów oszacowania.

1.2 Ograniczenia porównania pośredniego

Zidentyfikowano następujące ograniczenia wykonanego porównania pośredniego:

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



Mając na uwadze powyższe kwestie należy uznać, że do przedstawionych wyżej wyników porównania należy podchodzić z ostrożnością. Niemniej jednak, w świetle dostępnych dowodów wniosek o porównywalnej skuteczności niraparybu i olaparybu w analizowanej podgrupie pacjentek z rakiem jajnika wydaje się uzasadniony.

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 Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.....	5
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień w bazie Embase przez Elsevier.....	6
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).....	6
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	7
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania efektywności klinicznej niraparybu i olaparybu.....	12
Tabela 6. Przepływ chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego niraparybu i olaparybu.....	13
Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla najistotniejszych punktów końcowych w badaniach włączonych do porównania pośredniego niraparybu i olaparybu.....	15
Tabela 8. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do porównania efektywności klinicznej NIR vs OLA, badania <i>PRIMA</i> i <i>SOLO1</i>	19
Tabela 9. Charakterystyki wyjściowe pacjentek, NIR vs OLA, badania <i>PRIMA</i> i <i>SOLO1</i>	24
Tabela 10. Charakterystyka procedur medycznych, którym zostały poddane osoby badane w badaniach włączonych do porównania efektywności klinicznej NIR vs OLA, badania <i>PRIMA</i> i <i>SOLO1</i>	27
Tabela 11. Wyniki porównania pośredniego dla oceny PFS; populacja BRCAmut (próba <i>PRIMA</i>) i populacja ogólna (badanie <i>SOLO1</i>), NIR vs OLA.....	30

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytoczne 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/wytoczne-hta-2/>
- Banerjee 2020** Banerjee S et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: 5-year follow-up from SOLO1. *Annals of Oncology*, Volume 31, S613, 811MO. Published in issue: September 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.
- Elattar 2011** Elattar, A et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/table-of-contents> (10 August 2011).
- Friedlander 2020** Friedlander, M.L. et al. Maintenance olaparib for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): 5-year (y) follow-up (f/u) from SOLO1. *Annals of Oncology*, Volume 31, S1334, 234O. Published in issue: November 2020.
- 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, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(25):2391–2402.
- Hamilton 2011** Hamilton C. A. et al. The impact of disease distribution on survival in patients with stage III epithelial ovarian cancer cytoreduced to microscopic residual: A gynecologic oncology group study. *Gynecologic Oncology*, 122: 521-26 (2011).
- Mirza 2019 (NOVA)** Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-64; korekta *N Engl J Med*. 2017. 376(8):801-2. Del Campo JM, Matulonis UA, Malander S, Provencher D, Mahner S, Follana P, Waters J, Berek JS, Woie K, Oza AM, Canzler U, GilMartin M, Lesoin A, Monk BJ, Lund B, Gilbert L, Wenham RM, Benigno B, Arora S, Hazard SJ, Mirza MR. Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After a Partial Response to the Last Platinum-Based Chemotherapy in the ENGOTOV16/NOVA Trial. *Clin Oncol*. 2019 Jun 7: JCO1802238. doi: 10.1200/JCO.18.02238.
- Moore 2018 (SOLO1)** Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2495-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858. Epub 2018 Oct 21. PMID: 30345884.