LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM RAKIEM JAJNIKA O WYSOKIM STOPNIU ZŁOŚLIWOŚCI, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, Z DEFICYTEM REKOMBINACJI HOMOLOGICZNEJ

ANALIZA KLINICZNA (AK) – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ

Kraków, lipiec-listopad 2021

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy klinicznej	**Imię i nazwisko (inicjały)**	**Stanowisko**	**Wkład pracy**
	[redacted]		
Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14 02-676 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ 6
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU 8
STRESZCZENIE 10
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) 36
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) 36
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK) 36
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH 37
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH 38
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO 40
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA 43
2.6. SELEKCJA INFORMACJI 44
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ 44
2.7.1. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH 44
2.7.2. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH 45
2.7.3. WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA WYNIKÓW 47
2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ 47
2.9. SYNTEZA DANYCH 48
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO 50
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH 56
4.1. WSTĘP 56
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH 57
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ Z DEFICYTEM REKOMBINACJI HOMOLOGICZNEJ 60
5.1. METODYKA BADANIA PAOLA-1 63
5.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W SKOJARZENIU Z BEWACYZUMABEM W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDŹ (CAŁKOWITĄ LUB CZĘŚCIOWĄ LUB NED) NA CHEMIOTERAPIĘ PIERWSZEGO RZUTU OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY I BEWACYZUMABIE W SUBPOPULACJACH WYODRĘBNIONYCH ZE WZGLĘDU NA OBECNOŚĆ HRD 69
5.3. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W SKOJARZENIU Z BEWACYZUMABEM W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDŹ (CAŁKOWITĄ LUB CZĘŚCIOWĄ) NA CHEMIOTERAPIĘ PIERWSZEGO RZUTU OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY I BEWACYZUMABIE W SUBPOPULACJACH WYODRĘBNIONYCH ZE WZGLĘDU NA OBECNOŚĆ HRD 88
5.4. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W SKOJARZENIU Z BEWACYZUMABEM W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDŹ (CAŁKOWITĄ LUB CZĘŚCIOWĄ LUB NED) NA CHEMIOTERAPIĘ PIERWSZEGO RZUTU OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY I BEWACYZUMABIE 89

5.5. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W SKOJARZENIU Z BEWACYZUMABEM W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDŹ (CAŁKOWITĄ LUB CZĘŚCIOWĄ) NA CHEMIOTERAPIĘ PIERWSZEGO RZUTU OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY I BEWACYZUMABIE 105
6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KOMPARATORÓW STOSOWANYCH W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ 128
6.1. ANALIZA EFEKTYWOŚCI KLINICZNEJ CHEMIOTERAPII OPARTEJ NA ZWIĄZKACH PLATYNY + BRAKU AKTYWNEJ TERAPII W RAMACH LECZENIA PODTRZYMUJĄCEGO, W LECZENIU PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ - badanie PRIMA 137
6.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ CHEMIOTERAPII OPARTEJ NA ZWIĄZKACH PLATYNY + BRAKU AKTYWNEJ TERAPII W RAMACH LECZENIA PODTRZYMUJĄCEGO, W LECZENIU PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ - badanie PRIMA 142
6.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA CHEMIOTERAPII OPARTEJ NA ZWIĄZKACH PLATYNY + BRAKU AKTYWNEJ TERAPII W RAMACH LECZENIA PODTRZYMUJĄCEGO, W LECZENIU PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ – badanie PRIMA 146
6.2. ZESTAWIENIE WYNIKÓW BADAŃ DLA INTERWENCJI WNIOSKOWANEJ I KOMPARATORÓW 150
6.2.1. ZESTAWIENE WYNIKÓW Z ZAKRESU SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DLA INTERWENCJI WNIOSKOWANEJ I KOMPARATORA, Z BADAŃ WŁACZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ 156
6.2.2. ZESTAWIENE WYNIKÓW Z ZAKRESU BEZPIECZEŃSTWA DLA INTERWENCJI WNIOSKOWANEJ I KOMPARATORÓW, Z BADAŃ WŁACZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ 163
6.3. WYNIKI PORÓWNAŃ POŚREDNICH Z DOPASOWANIEM POPULACJI DLA INTERWENCJI WNIOSKOWANEJ I KOMPARATORÓW 172
6.3.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PORÓWNAŃ POŚREDNICH Z DOPASOWANIEM POPULACJI 179
7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI 181
8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU 182
8.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU 182
9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE 186
9.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH 186
10. DYSKUSJA 188
11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ 206
12. WNIOSKI KOŃCOWE 210
13. BIBLIOGRAFIA 213
14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW 230
15. ANEKS 238
15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH 238
15.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH 239
15.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH 243
15.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA) 244
15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ 253
15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO 256

15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH 257
15.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE 276
15.6. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU 296
15.7. WYNIKI I WNIOSKI Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH 318
15.8. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO(RCT) 346
15.9. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2 349
15.10. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY 366
15.11. TABELE POMOCNICZE 368
15.12. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU 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 SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU” 374
15.13. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU 377

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ALT	Aminotrasferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
aPTT	Czas koalinowo-kefalinowy
ASCO	ang. *American Society of Clinical Oncology;* Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AUC	ang. *Area under curve;* Pole powierzchni pod krzywą [zależności stężenia leku we krwi od czasu]
BP	ang. *Blood pressure*; Ciśnienie krwi
BRCA	ang. *Breast cancer susceptibility gene;* Gen podatności na raka piersi
BRCA	Białko kodowane przez gen *BRCA*
BRCAwt	Gen *BRCA* typu dzikiego (tj niezmutowany)
CA-125	ang. *Carcinoma antigen 125;* Antygen, glikoproteina występująca m.in. na powierzchni nowotworowo zmienionych komórkach jajnika; marker nowotworowy
CENTRAL	ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials;* Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. *Confidence Interval;* Przedział ufności
CR	ang. *Complete response;* Całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. *Center for Reviews and Dissemination;* Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CT	ang. *Computed tomography;* Tomografia komputerowa
CTCAE	ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych opracowane przez *National Cancer Institute*
CYP	Cytochrom
EBM	ang. *Evidence Based Medicine;* Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECG	ang. *Electrocardiography;* Elektrokardiogram
ECOG	ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* Skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową
EMA	ang. *European Medicines Agency;* Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. *Excerpta Medica Database;* Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus;* Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EORTC QLQ-C30	ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire;* Kwestionariusz oceny jakości życia stosowany w przypadku chorób nowotworowych
EORTC QLQ-OV28	ang. *EORTC Quality of Life Questionnaire for Ovarian Cancer Patients;* Kwestionariusz oceny jakości życia stosowany w przypadku chorób nowotworowych specyficzny dla raka jajnika
EPAR	ang. *European Public Assessment Report;* Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
EQ-5D-5L	ang. *The EuroQoL five dimensions, five level index;* Kwestionariusz oceny jakości życia
ESMO	ang. *European Society for Medical Oncology;* Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
FDA	ang. *Food and Drug Administration;* Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FIGO	fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique;* Międzynarodowa Federacja Lekarzy Położników i Ginekologów
GGN	Górna granica normy
GIS	ang. *Genomic instability score;* Złożony wskaźnik niestabilności genomu [wskaźnik HRD]
HR	ang. *Hazard ratio;* Ryzyko względne
HRD	ang. *Homologous recombination deficiency;* Zaburzenia [niedobór] procesu rekombinacji homologicznej
HRD-doddatni nowotwór	Nowotwór, w którym występują zaburzenia [niedobór] procesu rekombinacji homologicznej
HRQoL	ang. *Health-related quality of life;* Jakość życia warunkowana stanem zdrowia
HRR	ang. *Homologous recombination repair;* Rekombinacja homologiczna - mechanizm naprawy podwójnych pęknięć helisy DNA
HTA	ang. *Health Technology Assessment;* Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment;* Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany
MEDLINE	ang. *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online;* Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. *Medical Subject Headings;* Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
MRI	ang. *Magnetic resonance imaging;* Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NE	ang. *Not estimable;* Niemożliwe do oszacowania
NED	ang. *No evidence of disease*; Brak istnienia dowodów choroby
NICE	ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence;* Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	*ang. Number Needed to Harm;* Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. *Number Needed to Treat;* Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale;* Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
OR Peto	ang. *Peto Odds Ratio;* Iloraz szans obliczany metodą Peto
ORR	ang. *Objective Response Rate;* Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
OS	ang. *Overall survival;* Przeżycie całkowite
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PAITC	ang. *Population-adjusted indirect treatment comparison;*

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Porównanie pośrednie po dopasowaniu populacji
PARP	ang. *Poly (ADP-ribose) polymerase;* Polimeraza poli(ADP-rybozy)
PARPi	ang. *Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor;* Inhibitor polimerazy poli(ADP-rybozy)
PFS	ang. *Progression free survival;* Przeżycie wolne od progresji choroby
PFS2	Czas przeżycia do drugiej progresji choroby
PICO	ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome;* Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study;* Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
PR	ang. *Partial response;* Częściowa odpowiedź na leczenie
PRISMA	ang. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses;* Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
RB	ang. *Relative Benefit;* Korzyść względna
RD	ang. *Risk difference;* Bezwzględna różnica między ryzykiem w grupie kontrolnej i ryzykiem w grupie eksperymentalnej
RECIST	ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours;* Kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych
RR	ang. *Relative Risk;* Ryzyko względne
SD	ang. *Standard Deviation;* Odchylenie standardowe
SE	ang. *Standard error;* Błąd standardowy
TFST	ang. *Time to first subsequent therapy or death;* Czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu
TSST	ang. *Time to second subsequent therapy or death;* Czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii lub zgonu
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. *Visual Analogue Scale;* Wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy, wykorzystywana m.in. w ocenie jakości życia
VEGF	ang. *Vascular endothelial growth factor;* Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego.
WHO	ang. *World Health Organization;* Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [200]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [200]
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42b ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1389, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Rak jajnika jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonka pokrywającego jajnik lub z jego pochodnych albo z ognisk endometriozy w jajniku, których nieumiarkowane i nieprawidłowe namnażanie się prowadzi do powstania guza nowotworowego oraz jego przerzutów do innych tkanek [204], [205], [206]. Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym [206]. Z kolei pierwotny rak jajowodu jest rzadko występującym nowotworem, którego etiologia nie jest do końca znana [207], podobnie jak pierwotny rak otrzewnej, który histopatologicznie jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika [208]. Zaawansowany rak jajnika (w stadium III i IV wg FIGO[1]) wiąże się z bardzo złym rokowaniem – około 70% pacjentek doświadcza nawrotu choroby [210], [211], a przeżycia 5-letnie u kobiet w zaawansowanym rakiem jajnika wynoszą około 29% [212].

Największe szanse na wyleczenie raka jajnika uzyskiwane są w I linii leczenia, a kobiety z nowo zdiagnozowaną chorobą są jedynymi pacjentkami z zaawansowanym rakiem jajnika, u których leczenie może prowadzić do całkowitej remisji klinicznej bez objawów choroby [215]. Z kolei nawracający rak jajnika jest uważany za chorobę nieuleczalną [210], [216]-[219], a czas do wystąpienia kolejnego nawrotu skraca się wraz z każdą kolejną linią terapii [220]. W związku z tym, głównym celem terapii nowo zdiagnozowanych pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika jest utrzymanie ich w remisji tak długo jak to tylko możliwe po terapii I linii i leczeniu podtrzymującym oraz jak najdłuższe odroczenie w czasie konieczności zastosowania kolejnej chemioterapii. Istnieje więc ogromna potrzeba opracowania i wdrożenia do lecznictwa dobrze tolerowanej terapii podtrzymującej, która poprzez indukowanie długotrwałej odpowiedzi na leczenie wydłuży czas przeżycia bez objawów progresji, a tym samym umożliwi zwiększenie odstępu czasu między kolejnymi schematami leczenia cytotoksycznego i ostatecznie - poprawi przeżycie całkowite.
Pacjentki z HRD, głównie z mutacją genu *BRCA1/2* lub innych genów szlaku rekombinacji homologicznej stanowią subpopulację chorych z rakiem jajnika, jajowodu czy otrzewnej, w której przeżycie całkowite jest dłuższe, niż w populacji nieobciążonej takimi zaburzeniami. Ponadto dzięki poznaniu mechanizmów molekularnych prowadzących do rozwoju nowotworu u tych pacjentek opracowano terapie ukierunkowane inhibitorami PARP, co pozwala dodatkowo poprawić wskaźniki przeżycia [201].

Obecna sytuacja refundacyjna dostępnych opcji leczenia dla chorych z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, pomimo wprowadzenia zmian w programie lekowym B.50, dedykowanym leczeniu tych schorzeń od 1 maja 2021 r., nadal posiada ograniczenia, które nie pozwalają w sposób optymalny prowadzić terapii pacjentek w tym obszarze.
Aktualnie obowiązujący program lekowy B.50 pt. „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)" dopuszcza leczenie pacjentek z nowo rozpoznanym rakiem jajnika dwoma substancjami czynnymi:

- olaparybem jako leczenie podtrzymujące w przypadku obecności mutacji w genach *BRCA1/2*, po odpowiedzi na chemioterapię opartą o leczenie zawierające pochodne platyny

oraz

- bewacyzumabem w połączeniu z chemioterapią a następnie jako leczenie konsolidujące: w przypadku chorych z zaawansowanym rakiem jajnika — FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji >1cm (tzw. chore wysokiego ryzyka nawrotu choroby).

W obecnym programie lekowym zastosowanie chemioterapii z bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia wyklucza możliwość zastosowania leczenia podtrzymującego olaparybem. Wynika to z faktu, iż zastosowanie chemioterapii z bewacyzumabem wyprzedza w procesie podejmowania decyzji terapeutycznej wiedzę na temat statusu mutacji *BRCA*, przez co pacjentki z mutacjami *BRCA* często rozpoczynają leczenie chemioterapią z bewacyzumabem, zamiast chemioterapią opartą o platyny, po której otrzymałyby olaparyb.

[1] fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* - Międzynarodowa Federacja Lekarzy Położników i Ginekologów.

Brak możliwości zastosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym w skojarzeniu z bewacyzumabem, skutkuje suboptymalnym podejściem terapeutycznym, a ponadto stawia lekarza i pacjentkę przed trudnym wyborem – czy po stwierdzeniu obecności mutacji w genach *BRCA1/2* kontynuować terapię bewacyzumabem czy przerwać ją, aby zastosować olaparyb. Jest to szczególna grupa pacjentek wysokiego ryzyka nawrotu choroby, w przypadku których obecnie dostępne leczenie bewacyzumabem, zgodnie z badaniem ICON-7, wydłuża medianę przeżycia wolnego od progresji lub zgonu (PFS) jedynie o 5,7 miesiąca, podczas gdy zastosowanie połączenia z olaparybem wydłuża medianę PFS ponad 2,5-krotnie dłużej — o 15,5 miesięcy.

W świetle najnowszych badań [1], [15], [186] inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP), w tym olaparyb, stanowią wysoce skuteczną opcję leczenia podtrzymującego u chorych z niedoborem (deficytem) procesu rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*, HRD), definiowanymi nie tylko jako obecność mutacji w genach *BRCA1/2* ale także jako niestabilność genomu. Należy również zaznaczyć, że istnieją sytuacje kliniczne, w których zasadne byłoby zastosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem, zatem połączenia leków, które aktualnie nie jest refundowane w Polsce – w populacji pacjentek znajdującej się w grupie wysokiego ryzyka nawrotu (tj., stadium FIGO IV lub FIGO III z obecną chorobą resztkową >1 cm po zabiegu cytoredukcji) i jednocześnie posiadających deficyt HRD (mutacje BRCA1/2 lub niestabilność genomu).

Cel analizy klinicznej:

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb w formie tabletek powlekanych), stosowanego w ramach leczenia podtrzymującego, w następujących subpopulacjach nowo zdiagnozowanych, dorosłych pacjentek, z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową lub u których nie stwierdzono dowodów na obecność choroby, NED) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny:

- w skojarzeniu z bewacyzumabem – u pacjentek z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*, HRD) innymi niż mutacje *BRCA1/2*, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm);
- w skojarzeniu z bewacyzumabem – u pacjentek z mutacjami patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi *BRCA1/2*, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm);

[redacted]

Schemat PICO określony w ramach Analizy problemu decyzyjnego i uwzględniony w ramach niniejszego opracowania obejmuje:
(P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (III-IV według FIGO), rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny lub brak istnienia dowodów choroby (NED z ang. *no evidence of disease*) [redacted]

(I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*), którą stanowi podanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®):

- w skojarzeniu z bewacyzumabem, zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w zmodyfikowanym programie lekowym [198] w subpopulacji pacjentek z HRD (z mutacjami *BRCA1/2* lub niestabilnością genomu) z grupy wysokiego ryzyka

nawrotu;

[redacted]

Dawkowanie olaparybu w zmodyfikowanym programie lekowym [198] jest zgodne z ChPL Lynparza® [19].

(C) komparatory/ refundowane technologie opcjonalne (ang. *comparison*) które stanowią w populacji pacjentek z FIGO III-IV:

- bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg (tj. schemat obejmujący bewacyzumab+chemioterapię opartą na paklitakselu i karboplatynie a następnie stosowanie bewcyzumabu w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego [konsolidacyjnego]) – w subpopulacji pacjentek z grupy wysokiego ryzyka, tj. w stopniu zaawansowania IV wg FIGO lub III chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm (suboptymalna cytoredukcja), z niedoborem HRD (rozumianym jako obecność mutacji BRCA1/2 lub zaburzeń rekombinacji homologicznej innych niż mutacje BRCA1/2 czyli tzw. niestabilności genomu);

[redacted]

(O) punkty końcowe (ang. *outcomes*) – wyniki z zakresu skuteczności klinicznej (czas przeżycia wolny od progresji choroby, czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii, czas przeżycia do drugiej progresji, czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii, czas przeżycia do przerwania leczenia, czas przeżycia całkowitego), jakości życia warunkowanej stanem zdrowia oraz profilu bezpieczeństwa (wystąpienie działań/ zdarzeń niepożądanych).

Metody:

- problem zdrowotny, aktualną praktykę kliniczną, zalecenia postępowania klinicznego oraz szczegółowe uzasadnienie dla wyboru komparatora zostały opisane w Analizie problemu decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [201],
- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [196], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*", wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [199] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [200],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji oraz komparatorów,

- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed, EMBASE, Cochrane, CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją) oraz skali AMSTAR 2 (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie PAOLA-1 [1]-[14], w którym oceniano efektywność kliniczną olaparybu w postaci tabletek powlekanych stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem, w bezpośrednim porównaniu do placebo z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym (FIGO III-IV), rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową lub brak istnienia dowodów choroby) [NED] na chemioterapię pierwszej linii opartą na pochodnych platyny i bewacyzumabie;

[redacted] badanie PRIMA [15]-[18], w którym oceniano efekty stosowania niraparybu względem placebo u dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z pełną lub częściową odpowiedzią na chemioterapię opartą na platynie, w ramach leczenia pierwszego rzutu [redacted]

- 2 opracowania zawierające porównania pośrednie po dopasowaniu populacji (PAITC): badania PAOLA-1 vs PRIMA [48] oraz badania PAOLA-1 vs SOLO1 [49];
- 7 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza® [19] oraz streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla ogółu społeczeństwa [20], dokument amerykańskiej agencji FDA [21], informacje z bazy danych Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [22] oraz 3 komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia - Lynparza® (olaparyb): ryzyko błędów medycznych związane z nową postacią farmaceutyczną leku [23], [24], [25];
- 1 randomizowane badanie kliniczne SOLO1 [26]-[29], dla olaparybu stosowanego w monoterapii w subpopulacji pacjentek z mutacjami *BRCA1/2* – w badaniu oceniano efektywność kliniczną olaparybu w porównaniu z placebo w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym (FIGO III-IV), rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny – badanie uwzględniono jedynie w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa;
- 17 opracowań wtórnych opartych na przeglądzie systematycznym, w których uwzględniono wyniki badania PAOLA-1:
    - 11 przeglądów z meta-analizą: Ruscito i wsp. 2020 [30], Gong i wsp. 2020 [31], Liu i wsp. 2021 [37], Yang i wsp. 2020 [39], Haddad/Hammoud i wsp. 2020 [40]-[41], Jiang i wsp. 2020 [42], Lin i wsp. 2021 [43], Hao i wsp. 2021 [44], Schettini i wsp. 2021 [45], Ibrahim i wp. 2020 [46], Schao i wsp. 2020 [47];
    - 6 przeglądów bez meta-analizy: Guy i wsp. 2020 [32], Lorusso i wsp. 2020 [33], Hirte i wsp. 2021 [35], Hirte i wsp. 2021 [34], Tew i wsp. 2020 [36], NICE 2020 [38];
- 6 badań nieopublikowanych (w toku): [50]-[55].

WYNIKI

Efektywność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny i bewacyzumabie w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na obecność HRD (zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej) – BADANIE PAOLA-1

Podwójnie zaślepione, randomizowane, zewnętrznie sponsorowane badanie kliniczne PAOLA-1 [1]-[14], dedykowane było ocenie efektywności klinicznej olaparybu w postaci tabletek powlekanych w skojarzeniu z bewacyzumabem w bezpośrednim porównaniu do placebo z bewacyzumabem, w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym (FIGO IIIB-IV[2]), rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (tj. o wysokim stopniu złośliwości; ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny i bewacyzumabie. **Należy podkreślić, że badanie to było pierwszym dla inhibitora PARP, w którym grupę kontrolną stanowiła aktywna terapia, a ponadto badanie przeprowadzono w szerokiej, wysoce reprezentatywnej populacji pacjentek, niezależnie od ryzyka wystąpienia nawrotu choroby (*high risk* i *low risk*).**

Dawkowanie olaparybu w badaniu PAOLA-1 odbywało się zgodne z zalecanym w ChPL Lynparza® [19] oraz w proponowanym programie lekowym [198]. Leczenie bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg stosowano przez maksymalnie 15 miesięcy (z uwzględnieniem okresu przed randomizacją) - dawkowanie było zgodne z ChPL Lynparza® [19]/Avastin® [233], ale wyższe niż w proponowanym programie lekowym B.50 [198]. Niemniej jednak badanie to stanowiło jedyne dostępne badanie dotyczące zastosowania olaprybu wraz z bewacyzumabem w rozpatrywanym wskazaniu (tj. pacjentek z HRD). [redacted]

Biorąc pod uwagę, że badanie PAOLA-1 [1]-[14] oceniało efekt dodania olaparybu do leczenia podtrzymującego, względem placebo, w subpopulacji z HRD (w tym innymi niż mutacje *BRCA*), niezależnie od grupy ryzyka, uznano, że jest reprezentatywne dla wszystkich [redacted] subpopulacji, stanowiących przedmiot wniosku:

- pacjentek z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*, HRD) innymi niż mutacje *BRCA1/2*, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm);
- pacjentek mutacjami *BRCA1/2*, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm);

[redacted]

Skuteczność kliniczna

Wyniki badania RCT o akronimie PAOLA-1 [1]-[14] wykazały, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem (w dawce 15 mg/kg) względem placebo z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym po 1. linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny i bewacyzumabie w subpopulacjach pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym, rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, wyodrębnionych ze względu na występowanie HRD, wiązało się z istotnym klinicznie i statystycznie:

- zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu:
    - o 67% (HR=0,33; 95% CI: 0,25; 0,45, wydłużenie mediany o 19,5 miesiąca), w subpopulacji pacjentek z HRD-

[2] Zgodnie z kryteriami FIGO z 1988 roku; zgodnie z aktualnymi kryteriami FIGO z 2014 roku, odpowiada to stadium IIIA-IV.

dodatnim nowotworem (i obecnymi mutacjami genu *BRCA*),

- o 57% (HR=0,43; 95% CI: 0,28; 0,66, wydłużenie mediany o 11,5 miesiąca), w przypadku pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem i równoczesnym brakiem występowania mutacji *BRCA*,
- o 69% (HR=0,31; 95% CI: 0,20; 0,47, wydłużenie mediany o 15,5 miesiąca) w przypadku pacjentek z mutacjami BRCA1/2;
- o 61% (HR=0,39; 95% CI: 0,28; 0,54, wydłużenie mediany o 20 miesięcy), w przypadku pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem i wyższym ryzykiem wystąpienia progresji [III stopień zaawansowania wg FIGO i obecność zmian resztkowych po cytoredukcji lub chore po chemioterapii neoadjuwantowej lub chore z chorobą w stadium IV wg FIGO];
- o 63% (HR=0,37; 95% CI: 0,23; 0,55, wydłużenie mediany o 16,6 miesiąca), w przypadku pacjentek z mutacjami *BRCA1/2* i wyższym ryzykiem wystąpienia progresji [III stopień zaawansowania wg FIGO i obecność zmian resztkowych po cytoredukcji lub chore po chemioterapii neoadjuwantowej lub chore z chorobą w stadium IV wg FIGO];
- o 85% (HR=0,15; 95% CI: 0,07; 0,30), w przypadku pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem i niższym ryzykiem wystąpienia progresji [III stopień zaawansowania wg FIGO bez zmian resztkowych po cytoredukcji];
- o 89% (HR=0,11; 95% CI: 0,03; 0,31), w przypadku pacjentek z mutacjami *BRCA1/2* i niższym ryzykiem wystąpienia progresji [III stopień zaawansowania wg FIGO bez zmian resztkowych po cytoredukcji];
- o 68% (HR=0,32; 95% CI: 0,22; 0,47; wydłużenie mediany o 19,4 miesiąca) w przypadku pacjentek z HRD i III stopniem zaawansowania choroby wg FIGO;
- o 68% (HR=0,32; 95% CI: 0,20; 0,52, wydłużenie mediany o 12,3 miesiąca) w przypadku pacjentek z HRD i IV stopniem zaawansowania choroby wg FIGO;

- dłuższym czasem przeżycia do wystąpienia drugiej progresji choroby lub zgonu:
  - o 44% (HR=0,56; 95% CI: 0,41; 0,77, wydłużenie mediany o 15 miesięcy) w subpopulacji pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem (finalna analiza, data odcięcia danych: marzec 2020),
  - o 40% (HR=0,60; 95% CI: 0,38; 0,96, wydłużenie mediany o 20,2 miesiąca) w subpopulacji pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem i równoczesnym brakiem występowania mutacji BRCA (finalna analiza, data odcięcia danych: marzec 2020),
  - o 47% (HR=0,53; 95% CI: 0,34; 0,83), w subpopulacji pacjentek z mutacjami *BRCA1/2*;
  - o 43% (HR=0,56; 95% CI: 0,38; 0,87) w subpopulacji pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem i chorobą w stadium III wg FIGO (finalna analiza, data odcięcia danych: marzec 2020),
  - o 44% (HR=0,56; 95% CI: 0,35; 0,91, wydłużenie mediany o 12,2 miesiąca) w subpopulacji pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem i chorobą w stadium IV wg FIGO (finalna analiza, data odcięcia danych: marzec 2020),
- większą szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie ocenionej według kryteriów RECIST i/lub na podstawie wyniku pomiaru poziomu CA-125 w subpopulacji pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem (RB=1,57; 95%CI: 1,02; 2,55; p<0,05; NNT=4 [95%CI: 2, 86]);

[redacted]

[redacted] jednakże można spodziewać się istotnego wydłużenia OS, biorąc pod uwagę:

- wyniki innych badań dla opalarybu, tj. SOLO2 [236] oraz Study19 [237], [238], w których wykazano istotne statystycznie, bezprecedensowe wydłużenie przeżycia całkowitego w wyniku zastosowania olaparybu względem placebo - w badaniu SOLO-2 wydłużenie mediany PFS wyniosło 24,7 miesiąca, co przełożyło się na wydłużenie mediany OS o 12,9 mies. (dane z korektą o 38% *cross-over* wskazują, że wydłużenie mediany OS jest jeszcze większe i wynosi 16,4 miesiąca); natomiast w badaniu Study19 wydłużenie mediany PFS w populacji z mutacją *BRCA* wyniosło 6,9 miesiąca, co przełożyło się na wydłużenie

mediany OS o 4,7 miesiąca [238];

- istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia do drugiej progresji choroby lub zgonu, czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, czasu do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej oraz wyraźny trend na korzyść olaparybu+bewacyzumab w zakresie przeżycia całkowitego przy dojrzałości danych wynoszącej 22,4%, w badaniu PAOLA-1.

Zestawienie wyników badania PAOLA-1 z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do placebo z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym w subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny i bewacyzumabie, która została wyodrębniona ze względu na występowanie HRD.

Porównanie			Wynik*	Wartość p Parametr NNT [95% CI]^
Grupa badana Olaparyb+bewacyzumab	Grupa kontrolna Placebo+ bewacyzumab	Ref.	Olapryb + bewacyzumab vs placebo + bewacyzumab	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana [miesiące]; n/N (%)); data odcięcia danych: marzec 2019 roku				
HRD-dodatni (wraz z obecnymi mutacjami genu *BRCA*)		**[1], [6], [9]**	**HR=0,33 [95%CI: 0,25–0,45] Różnica median: 19,5 miesiąca**	**<0,05**
37,2 87/255 (34%)	17,7 92/132 (70%)			
HRD-dodatni przy równoczesnym braku mutacji *BRCA*			**HR=0,43 [95%CI: 0,28; 0,66] Różnica median: 11,5 miesiąca**	**<0,05**
28,1 bd	16,6 bd			
Mutacje *BRCA1/2*			**HR=0,31 [0,20; 0,47] Różnica median: 15,5 miesiąca**	**<0,05**
37,2 41/157 (26%)	21,7 49/80 (61%)			
HRD-dodatni, grupa wyższego ryzyka		**[12]**	**HR=0,39 [95% CI: 0,28; 0,54] Różnica median: 20,0 miesięcy**	**<0,05****
36,0 77/177 (43,5%)	16,0 67/89 (75,3%)			
Mutacje *BRCA1/2*, grupa wyższego ryzyka			**HR=0,37 [95% CI: 0,23; 0,59] Różnica median: 16,6 miesiąca**	**<0,05****
36,0 37/109 (33,9%)	19,4 36/55 (65,5%)			
HRD-dodatni, grupa niższego ryzyka			**HR=0,15 [95% CI: 0,07; 0,30] Różnica median: niemożliwa do oszacowania**	**<0,05****
Nie osiągnięto 10/78 (12,8%)	22,1 25/43 (58,1%)			
Mutacje *BRCA1/2*, grupa niższego ryzyka			**HR=0,11 [95% CI: 0,03; 0,31] Różnica median: niemożliwa do oszacowania**	**<0,05****
Nie osiągnięto 4/48 (8,3%)	22,2 13/25 (52,0%)			
HRD-dodatni i choroba w stadium III wg FIGO		**[13]**	**HR=0,32 [95% CI: 0,22; 0,47] Różnica median: 19,4 miesiąca**	**<0,05****
39,3 [36,0; nie oszacowano] N=182	19,9 [17,7; 23,4] N=90			
HRD-dodatni i choroba w stadium IV wg FIGO			**HR=0,32 [95% CI: 0,20; 0,52] Różnica median: 12,3 miesiąca**	**<0,05****
25,1 [22,0; 37,2] N=73	12,8 [10,4; 15,8] N=42			
Czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]; n/N (%)); data odcięcia danych: marzec 2020 roku				
HRD-dodatni (wraz z obecnymi mutacjami genu *BRCA*)		**[7]**		**<0,05****

Porównanie			Wynik*	Wartość p Parametr NNT [95% CI]^
Grupa badana Olaparyb+bewacyzumab	**Grupa kontrolna Placebo+ bewacyzumab**	**Ref.**	**Olapryb + bewacyzumab vs placebo + bewacyzumab**	
50,3^^ 85/255 (33%)	35,3 70/132 (53%)		**HR=0,56 [95%CI: 0,41–0,77] Różnica median: 15 miesięcy**	
HRD-dodatni przy równoczesnym braku mutacji *BRCA*			**HR=0,60 [95%CI: 0,38–0,96] Różnica median: 20,2 miesiąca**	**<0,05****
50,3^^ 41/97 (42%)	30,1 33/55 (60%)			
Mutacje BRCA1/2			**HR=0,53 [0,34; 0,83]**	**<0,05****
Nie osiągnięto 41/157 (26%)	45,0 36/80 (45%)			
HRD-dodatni i choroba w stadium III wg FIGO		**[13]**	**HR=0,57 [95% CI: 0,38; 0,87] Różnica median: niemożliwa do oszacowania**	**<0,05****
Nie oszacowano [50,3; nie oszacowano] N=182	43,0 [35,3; nie oszacowano] N=90			
HRD-dodatni i choroba w stadium IV wg FIGO			**HR=0,56 [95% CI 0,35; 0,91] Różnica median: 12,2 miesiąca**	**<0,05****
37,8 [29,7; nie oszacowano] N=73	25,6 [22,6; 35,2] N=42			
Najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST w subpopulacji z HRD-dodatnim nowotworem– n/N (%)				
Pacjenci, u których stwierdzono występowanie objawów choroby (obecność zmian docelowych i/lub zmian niebędących zmianami docelowymi) przed rozpoczęciem udziału w badaniu		**[8]**	RB=1,70 [95%CI: 0,99; 3,11]	>0,05
26/49 (53)	10/32 (31)			
Obiektywna odpowiedź na leczenie na podstawie poziomu CA-125 w subpopulacji z HRD-dodatnim nowotworem– n/N (%)				
Pacjenci z poziomem CA-125 co najmniej dwukrotnie powyżej górnej granicy normy przed rozpoczęciem badania		**[8]**	RB=1,12 [95% CI: 0,56; 2,45]	p>0,05
7/10 (70)	5/8 (63)			
Obiektywna odpowiedź na leczenie przeprowadzona według kryteriów RECIST i/lub na podstawie wyniku pomiaru poziomu CA-125 w subpopulacji z HRD-dodatnim nowotworem– n/N (%)				
Ogólna populacja poddania ocenie odpowiedzi na leczenie##		**[8]**	**RB=1,57 [95%CI: 1,02; 2,55]**	**p<0,05 NNT=5 [3; 87]**
32/51 (63)	14/35 (40)			
Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST) w subpopulacji z HRD-dodatnim nowotworem (mediana, 95% CI [miesiące]; n/N (%), marzec 2019				
[redacted]				

Porównanie			Wynik*	Wartość p Parametr NNT [95% CI]^
Grupa badana Olaparyb+bewacyzumab	Grupa kontrolna Placebo+ bewacyzumab	Ref.	Olapryb + bewacyzumab vs placebo + bewacyzumab	
[redacted]				

*wartości HR podane w refrerencji, różnica median obliczona przez Autorów analizy; ^ - wartość p oszacowana na podstawie przedziału ufności; NNT obliczone przez Autorów analizy; ^^- niestabilność z powodu brakujących zdarzeń; bd-brak danych; Występowanie HRD w guzie określono za pomocą testu myChoice HRD Plus (Myriad Genetic Laboratories); wynik HRD równy 42 lub wyższy wskazywał na wynik pozytywny; **oszacowane przez Autorów analizy na podstawie przedziałów ufności dla wartości HR.; ## pacjenci, u których występowały objawy choroby (obecność zmian docelowych i/lub zmian niebędących zmianami docelowymi i/lub poziom CA-125 co najmniej dwu krotnie powyżej górnej granicy normy, w chwili rozpoczynania udziału w badaniu), ocenę obiektywnej odpowiedzi na leczenie przeprowadzono zgodnie z kryteriami GCIG (ang. *The Gynecological Cancer Intergroup*).

Profil bezpieczeństwa

Zestawienie wyników z zakresu bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem; ogólny profil bezpieczeństwa (n, %), subpopulacja pacjentek z HRD [4].

[redacted]

*obliczone przez Autorów Analizy na podstawie dostępnych danych. ^raportowane dla olaparybu i placebo.

[redacted]

[redacted]

Efektywność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny i bewacyzumabie (populacja ogólna, wszystkich pacjentek uczestniczących w badaniu PAOLA-1 niezależnie od statusu HRD)

[redacted]

Skuteczność kliniczna

Wyniki badania RCT o akronimie PAOLA-1 [1]-[14] wykazały, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym po 1. linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny i bewacyzumabie w populacji ogólnej pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym, rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, wiązało się z istotnym klinicznie i statystycznie:

- wydłużeniem mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w ocenie badaczy o 5,5 miesiąca,
- zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu w ocenie badaczy o 41% (HR=0,59; 95% CI: 0,49; 0,72; p<0,001),
- wydłużeniem czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu o 6,3 miesiąca,
- zmniejszeniem ryzyka rozpoczęcia pierwszej z kolejnych terapii lub zgonu [redacted] p<0,0001),
- wydłużeniem czasu od randomizacji do konieczności wprowadzeniu drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub do zgonu o 6,7 miesiąca,
- zmniejszeniem ryzyka rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu o 22% (HR=0,78; 95% CI: 0,64; 0,95; p=0,0115),

[redacted]

- dłuższym czasem przeżycia do wystąpienia drugiej progresji choroby lub zgonu o 22% (HR=0,78; 95% CI: 0,64; 0,95; p=0,0125).

Natomiast, w wyniku wstępnej analizy na podstawie danych, których dojrzałość wynosiła 25,9%, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między stosowaniem olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w zakresie ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn (HR=1,01; 95%CI: 0,76; 1,36; p>0,05).

W przypadku oceny odpowiedzi na leczenie, przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie najlepszej obiektywnej odpowiedzi na leczenie, całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz częściowej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów, u których odnotowano występowanie odpowiedzi na leczenie.

Wpływ leczenia na jakość życia

[redacted]

Zestawienie wyników badania PAOLA-1 z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do placebo z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny i bewacyzumabie, populacja ogólna.

Porównanie		Wynik*	Wartość p Parametr NNT [95% CI]^
Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab	Grupa kontrolna Placebo+bewacyzumab	Olapryb + bewacyzumab vs placebo + bewacyzumab	
Czas przeżycia wolny od progresji choroby, ocena badacza (mediana; 95% CI [miesiące])			
22,1 (21,8; 24,1)	16,6 (15,4; 18,6)	**HR=0,59 [95%CI: 0,49; 0,72] Różnica median: 5,5 miesiąca**	**p<0,0001; NNT=6 [4; 8]**
Czas przeżycia wolny od progresji choroby, ocena niezależnej centralnej komisji (mediana; 95% CI [miesiące])			
26,1 (bd)	18,3 (bd)	**HR=0,63 [95%CI: 0,51; 0,77] Różnica median: 7,8 miesiąca**	**p<0,0001**
Czas od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące])			
24,8 (23,4; 27,9)	18,5 (17,2; 20,1)	[redacted] **Różnica median: 6,3 miesiąca**	**p<0,0001**
Czas od randomizacji do drugiej kolejnej terapii lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące])			
[redacted]		[redacted]	[redacted]
Analiza końcowa – data odcięcia danych: marzec 2020 roku		**HR=0,78 [95%CI: 0,64; 0,95] Różnica median: 6,7 miesiąca**	**=0,0115**
38,2 (bd)	31,5 (bd)		
Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej progresji (ocenianej na podstawie kryteriów RECIST wersja 1.1. i poziomu CA-125) lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące])			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Czas od randomizacji do przerwania leczenia lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące])			
17,4 (16,3; 19,5)	16,3 (13,8; 17,3)	**HR=0,83 [95%CI: 0,71; 0,98] Różnica median: 1,1 miesiąca**	**<0,05**

Porównanie		Wynik*	Wartość p Parametr NNT [95% CI]^
Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab	Grupa kontrolna Placebo+bewacyzumab	Olapryb + bewacyzumab vs placebo + bewacyzumab	
Czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]);			
Analiza wstępna – data odcięcia danych: marzec 2019 roku		HR=0,86 [95%CI: 0,69; 1,09] Różnica median: 2,2 miesiąca	>0,05
32,3 (29,2; 39,8)	30,1 (25,7; 32,6)		
Analiza końcowa – data odcięcia danych: marzec 2020 roku		**HR=0,78 [95%CI: 0,64; 0,95] Różnica median: 3,9 miesiąca**	**=0,0125**
36,5 (bd)	32,6 (bd)		
Czas przeżycia całkowitego (mediana, 95% CI [miesiące]);			
39,4 (38,4; nie osiągnięto)	nie osiągnięto	HR=1,01 [0,76; 1,36] Różnica median: niemożliwa do oszacowania	>0,05
Odpowiedź na leczenie (całkowita + częściowa odpowiedź na leczenie) – n(%)			
39 (30,2)	18 (25,0)	RB=1,21 [0,76; 1,97]	>0,05
[redacted]			

*dane przedstawione w referencyjnej publikacji. **obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; ^parametr NNT obliczano na podstawie danych dychotomicznych tj. liczby zdarzeń raportowanych dla całego okresu obserwacji, jeśli były one dostępne; bd-brak danych; NC-brak możliwości obliczenia.

Profil bezpieczeństwa

Ogólnie, obserwowany w badaniu PAOLA-1 profil bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem był zgodny z wynikami z zakresu bezpieczeństwa uzyskanymi w ramach wcześniejszych badań klinicznych dotyczących zastosowanych interwencji, a leczenie skojarzone nie miało wpływu na tolerancję ani toksyczność olaparybu oraz bewacyzumabu. Większość pacjentek biorących udział w badaniu doświadczyła wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Większość z tych zdarzeń nie miała ciężkiego charakteru i nie prowadziła do przerwania leczenia. Zdarzenia niepożądane ogółem występowały częściej w grupie stosującej olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem niż w grupie kontrolnej (placebo + bewacyzumab), jednak różnica ta była stosunkowo niewielka (odpowiednio: 99% vs 96%). Większość zdarzeń niepożądanych po raz pierwszy wystąpiła w trakcie pierwszych 28 dni terapii – 82,1% w przypadku grupy badanej (olaparyb + bewacyzumab) i 69,7% w przypadku grupy kontrolnej (placebo + bewacyzumab).

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (≥ 20% w grupie otrzymującej olaparyb + bewacyzumab) były: nudności, zmęczenie, nadciśnienie, niedokrwistość, limfopenia, wymioty i bóle stawów. Wszystkie zdarzenia, które zgłaszano z częstością ≥ 10% w grupie otrzymującej olaparyb + bewacyzumab, które dodatkowo występowały z o ponad 5 % większą częstością w grupie badanej niż w grupie kontrolnej zostały uznane za działania niepożądane (ang. *adverse drug reactions*; ADR) związane z podawaniem olaparybu (nudności, zmęczenie, niedokrwistość, limfopenia, wymioty i leukopenia).

[redacted] [1], [3].

Zespoły mielodysplastyczne, ostra białaczka szpikowa lub niedokrwistość aplastyczna występowały ogólnie rzadko, tj. u 6 z 535 pacjentek (1%) otrzymujących olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz u 1 z 267 pacjentek (<1%) otrzymujących placebo i bewacyzumab. Ograniczenie czasu leczenia olaparybem do 2 lat w przypadku pacjentek, które osiągnęły całkowitą odpowiedź na leczenie, może zmniejszyć ryzyko tego typu zdarzeń przy czym ryzyko wystąpienia zespołu mielodysplastycznego/ ostrej białaczki szpikowej jest głównie związane z czasem ekspozycji na chemioterapię opartą na związkach platyny, niż z czasem ekspozycji na olaparyb.

Dodanie olaparybu do bewacyzumabu względem placebo+bewacyzumab:

- nie zwiększa ryzyka wystąpienia perforacji jelit, które są jednymi z istotnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bewacyzumabu;
- obniża ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, białkomoczu, zawału mięśnia sercowego, krwotoku z żołądka czy powikłań w obrębie ran, które są jednymi z istotnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bewacyzumabu.

Zestawienie wyników badania PAOLA-1 z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do placebo z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny i bewacyzumabie.

Porównanie		Wynik** RR [95% CI]	Wartość p [95% CI] Parametr NNT/ NNH**
Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab	Grupa kontrolna Placebo+bewacyzumab	Olapryb + bewacyzumab vs placebo + bewacyzumab	
Wystąpienie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych bez względu na nasilenie – n (%)			
531 (99%)	256 (96%)	RR=1,04 [1,01; 1,07]	**p<0,05 NNH=29 [15; 76]**
Wystąpienie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia – n (%)			
303 (57%)	136 (51%)	RR=1,11 [0,97; 1,28]	p>0,05
Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych – n (%)			
167 (31%)	83 (31%)	RR=1,00 [0,81; 1,25]	p>0,05
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – n (%)			
109 (20%)	15 (6%)	RR=3,63 [2,18; 6,09]	**p<0,05 NNH=6 [5; 9]**
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki – n (%)			
220 (41%)	20 (7%)	RR=5,49 [3,60; 8,49]	**p<0,05 NNH=2 [2; 3]**
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania dawkowania – n (%)			
291 (54%)	65 (24%)	RR=2,23 [1,80; 2,81]	**p<0,05 NNH=3 [2; 4]**
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu – n (%)			
1 (0,2%)	4 (1,5%)	RR=0,13 [0,02; 0,83]	**p<0,05 NNT=77 [28; 614]**

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Wyniki porównania olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, względem komparatorów

Tabela 1. Porównanie kluczowych informacji o metodyce badań dla interwencji wnioskowanej i komparatora.

	Badanie dla interwencji wnioskowanej	Badanie dla komparatora
	PAOLA-1 [1]-[14]	**PRIMA [15]-[18]**
Projekt badania	RCT, III faza, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione	RCT, III faza, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione
Kluczowe informacje o włączonej populacji	- wiek ≥18 lat, - rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej (FIGO IIIB[3]-IV; surowiczy lub endometrialny, o wysokim stopniu złośliwości [grade], lub inny nabłonkowy, nieśluzowy rak jajnika u pacjentek [niezależnie od statusu HRD/BRCA]; - ukończenie chemioterapii opartej na pochodnej platyny i taksanie (6-9 cykli), - otrzymanie co najmniej 3 cykli bewacyzumabu (15 mg / kg co trzy tygodnie) w połączeniu z ostatnimi 3 cyklami chemioterapii opartej na związkach platyny, - uzyskanie częściowej lub całkowitej odpowiedzi lub NED na chemioterapię.	- wiek ≥18 lat, **-** surowiczy lub endometrialny rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*) w stopniu zaawansowania III lub IV wg FIGO; pacjenci w stadium III, którzy przeszli operację cytoredukcyjną, musieli mieć chorobę resztkową, chyba że przeszli terapię neoadjuwantową, - pacjentki po co najmniej 4 cyklach chemioterapii opartej na związkach platyny; **- całkowita lub częściowa** (brak mierzalnych zmian >2 cm) **odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny**
Moment randomizacji	**Po** chemioterapii opartej na pochodnych platyny+ bewacyzumabie i uzyskaniu odpowiedzi na leczenie	**Po** chemioterapii opartej na pochodnych platyny i uzyskaniu odpowiedzi na leczenie
Porównanie	Leczenie podtrzymujące: Olaparyb (tabletki, 300 mg/2x dobę)+bewacyzumab (15 mg/kg) vs placebo+ bewacyzumab (15 mg/kg co 3 tygodnie)	Leczenie podtrzymujące: Niraparyb (doustnie, w stałej dawce 300 mg/1x dobę; w 28-dniowych cyklach przez 36 miesięcy lub wystąpienia progresji choroby. Po zmianie protokołu stosowano dawkę zindywidualizowaną tj. początkowo 200 mg/1x dobę u pacjentek o masie ciała poniżej 77 kg, z liczbą płytek krwi poniżej 150 000/mm^3 lub spełniających oba powyższe warunki) vs placebo (tj. brak aktywnej terapii podtrzymującej)
Okres leczenia	Olaparyb – 24 miesiące lub do wystąpienia progresji choroby lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności terapii, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej, o ile pacjent odnosił korzyści z leczenia i nie wystąpiły u niego żadne inne kryteria kwalifikujące do przerwania leczenia Bewacyzumab - do 15 miesięcy (z uwzględnieniem okresu przed randomizacją) [łącznie 22 cykle]	Okres leczenia: do 36 cykli terapii podtrzymującej lub do wystąpienia progresji choroby.
Dostępne dane w subpopulacjach	- subpopulacja z HRD (*BRCA* lub inne), - subpopulacja z mutacjami *BRCA1/2*,	[redacted]

[3] Zgodnie z kryteriami FIGO z 1988 roku; zgodnie z aktualnymi kryteriami FIGO z 2014 roku, odpowiada to stadium IIIA-IV.

	Badanie dla interwencji wnioskowanej	Badanie dla komparatora
	PAOLA-1 [1]-[14]	**PRIMA [15]-[18]**
	- subpopulacja z HRD innymi niż B*RCA*, - subpopulacja po cytoredukcji i brakiem makroskopowych zmian resztkowych, - subpopulacja po cytoredukcji i obecnymi makroskopowymi zmianami resztkowymi, - subpopulacja z HRD, wysokiego ryzyka (III stopień wg FIGO i obecność zmian resztkowych po cytoredukcji lub pacjentki po chemioterapii neoadjuwantowej lub IV stopień wg FIGO), - subpopulacja z HRD niskiego ryzyka (III stopień wg FIGO i brak zmian resztkowych po cytoredukcji).	[redacted]

*grupa badana w największym stopniu odpowiadająca terapii stosowanej w grupie kontrolnej w badaniu PAOLA-1.

Pomimo podobnej metodyki, jak i ogólnych kryteriów włączenia istniały pewne różnice pomiędzy badaniami, które stanowią ograniczenia w interpretacji zestawienia wyników:

- do badania PAOLA-1 kwalifikowano również pacjentki z innymi nabłonkowymi, nieśluzowymi rakami jajnika u pacjentek z obecnością mutacji *BRCA1* lub 2, jednak finalnie odsetek pacjentek z podtypem histologicznym innymi niż surowiczy czy endometrialny był niewielki (do 3% w przypadku subpopulacji z HRD);
- do badania PAOLA-1 włączano pacjentki bez względu na wynik cytoredukcji (tj. obecność zmian resztkowych lub nie), natomiast do badania PRIMA kwalifikowano pacjentki w stadium III z widocznymi zmianami resztkowymi po pierwotnej operacji cytoredykcyjnej, nieoperowane pacjentki w stadium III lub w dowolnym stadium IV, jak również chore, które otrzymały chemioterapię neoadjuwantową, zatem populacje wyjściowo bardziej obciążoną (o gorszym rokowaniu);
- w badaniu PAOLA-1 wymagane było stosowanie bewacyzumabu wraz z chemioterapią, a następnie bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym, a w badaniu PRIMA nie było takiego wymogu – zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia z protokołu badania, pacjenci u których miał być stosowany bewacyzumab w leczeniu podtrzymującym byli wykluczani, natomiast dopuszczano udział chorych, którzy stosowali bewacyzumab wraz z chemioterapią, ale nie mogli kontynuować jego przyjmowania w leczeniu podtrzymującym z uwagi np. na działania niepożądane, przy czym zastrzeżono, że ostatnia dawka bewacyzumabu mogła być podana ≥28 dni przed zgodą na udział w badaniu.

W badaniu PAOLA-1 oraz PRIMA [15]-[18], przedstawiono oddzielnie wyniki w subpopulacji pacjentek z HRD; [redacted]

[redacted]

Tabela 2. Porównanie wyników z zakresu przeżycia wolnego od progresji choroby z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów

Punkt koncowy	Populacja	PAOLA-1 (olaparyb)		PRIMA (niraparyb)	
		Różnica PFS vs grupa kontrolna [miesiące]	współczynnik HR	Różnica PFS vs grupa kontrolna [miesiące]	współczynnik HR
PFS	HRD	19,5	0,33	11,5	0,43
	HRD [inne niż *BRCA*]	11,5	0,43	11,4	0,50
	BRCA	15,5	0,31	11,2	0,50

Tabela 3. Porównanie wyników z zakresu przeżycia wolnego od progresji choroby z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted]

Badanie	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	HR [95% CI], wartość p
PAOLA-1 [1]-[14]	-	Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab - Mediana [miesiące] n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab - Mediana [miesiące]	-

Badanie	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	HR [95% CI], wartość p
			n/N (%)	
	HRD (w tym *BRCA*)	37,2 87/255 (34%)	17,7 92/132 (70%)	**0,33 [0,25; 0,45], p<0,05 Różnica median: 19,5 miesiąca**
	HRD (ale bez *BRCA*)	28,1 bd	16,6 bd	**0,43 [0,28; 0,66] p<0,05 Różnica median: 11,5 miesiąca**
	BRCA1/2	37,2 41/157 (26%)	21,7 49/80 (61%)	**0,31 [0,20; 0,47] p<0,05 Różnica median: 15,5 miesiąca**
	[redacted]			
Badanie dla komparatora				
PRIMA [15]-[18]	-	**Grupa badana Niraparyb, mediana [95% CI] [miesiące]**	**Grupa kontrolna Placebo, mediana [95% CI] [miesiące]**	-
	HRD (po medianie obserwacji wynoszącej 13,8 miesiąca)	21,9 [19,3; nie oszacowano]	10,4 [8,1; 12,1]	**0,43 [0,31; 0,59] p<0,05 Różnica median: 11,5 miesiąca**
	HRD, ale inne niż *BRCA* (po medianie obserwacji wynoszącej 13,8 miesiąca)	19,6 [13,6; nie oszacowano] Liczba zdarzeń: 32/95 (33,7%)	8,2 [6,7; 16,8] Liczba zdarzeń: 33/55 (60,0%)	**0,50 [0,31; 0,83] p<0,05 Różnica median: 11,4 miesiąca**
	BRCA1/2	22,1 [19,3; NE] Liczba zdarzeń: 49/152 (32,2%)	10,9 [8,0; 19,4] Liczba zdarzeń:40/71 (56,3%)	**0,50 [0,31; 0,83] Różnica median: 11,4 miesiąca p<0,001 Różnica median: 11,2 miesiąca**
	[redacted]			

bd - brak danych.

Tabela 4. Porównanie wyników z zakresu przeżycia całkowitego z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted]

Badanie	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	HR [95% CI], wartość p
PAOLA-1 [1]-[14]	-	**Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab - Mediana [miesiące] n/N (%)**	**Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab - Mediana [miesiące] n/N (%)**	-
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Badanie dla komparatora				
PRIMA [15]-[18]	-	**Grupa badana Niraparyb, N=247 szacowane prawdopodobieństwo przeżycia w czasie 24 miesięcy, (%)**	**Grupa kontrolna Placebo, N=126 szacowane prawdopodobieństwo przeżycia w czasie 24 miesięcy, (%)**	-
	HRD (mediana obserwacji: 13,8 miesiąca, dojrzałość danych 10,8%; data odcięcia danych: maj 2019)	91%	85%	0,61 [0,27; 1,39] p>0,05

bd - brak danych.

Tabela 5. Porównanie wyników z zakresu czasu przeżycia do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted]

Badanie	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	HR [95% CI], wartość p
PAOLA-1 [1]-[14]	-	**Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab - Mediana [miesiące] n/N (%)**	**Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab - Mediana [miesiące] n/N (%)**	-
	HRD (dojrzałość danych 45,5%, data odcięcia danych: marzec 2019)	Nie osiągnięto [nie osiągnięto] 83/255 (32,5%)	19,1 93/132 (70,5%)	**0,33 [0,24; 0,44] <0,001**
Badanie dla komparatora				
PRIMA [15]-[18]	-	**Grupa badana Niraparyb, N=247, mediana [95% CI] [miesiące]**	**Grupa kontrolna Placebo, N=126, mediana [95% CI] [miesiące]**	-
	HRD (dojrzałość danych 47 % w populacji ogólnej; data odcięcia danych: maj 2019)	NE [24,7; NE]	13,7 [11,6; 19,3]	**0,46 [0,33; 0,64] <0,05**

Tabela 6. Porównanie wyników z zakresu przeżycia do drugiej progresji choroby badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów (szarym tłem oznaczono ramiona w badaniach, które w największym stopniu odpowiadały założeniom dla komparatora w danej subpopulacji pacjentów).

Badanie	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	HR [95% CI], wartość p
PAOLA-1 [1]-[14]	-	**Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab – mediana [95% CI; miesiące] n/N (%)**	**Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab – mediana [95% CI; miesiące] n/N (%)**	-
	HRD (w tym *BRCA*)	50,3^ 85/255 (33%)	35,3 70/132 (53%)	0,56 [0,41; 0,77], **p<0,05 Różnica median: 15 miesięcy**
	HRD (ale bez *BRCA*)	50,3^ 41/97 (42%)	30,1 33/55 (60%)	0,60 [0,38; 0,96] **p<0,05 Różnica median: 20,2 miesiąca**
	BRCA1/2	Nie osiągnięto 41/157 (26%)	45,0 36/80 (45%)	**0,53 [0,34; 0,83] p<0,05**
	HRD (w tym *BRCA*), stadium III wg FIGO	Nie oszacowano [50,3; nie oszacowano] N=182	43,0 [35,3; nie oszacowano] N=90	**0,57 [0,38; 0,87] p<0,05**
	HRD (w tym *BRCA*), stadium IV wg FIGO	37,8 [29,7; nie oszacowano] N=73	25,6 [22,6; 35,2] N=42	**0,56 [0,35; 0,91] p<0,05 Różnica median: 12,2 miesiąca**
Badanie dla komparatora				
PRIMA [15]-[18]	-	**Grupa badana Niraparyb, N=247, mediana [95% CI] [miesiące]**	**Grupa kontrolna Placebo, N=126, mediana [95% CI] [miesiące]**	-
	HRD (dojrzałość danych 20% w populacji ogólnej; data odcięcia danych: maj 2019)	Nie oszacowano	Nie oszacowano	0,84 [0,49; 1,45] p>0,05

Podsumowując, dodanie olaparybu do leczenia podtrzymującego wiąże się z istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby czy czasu do drugiej progresji choroby, we wszystkich subpopulacjach pacjentek z nowotworem HRD-dodatnim (w tym z mutacjami *BRCA1/2* jak również z mutacjami HRD innymi niż *BRCA1/2*), niezależnie od stadium zaawansowania choroby czy obecności zmian resztkowych po zabiegu cytoredukcji, względem zastosowania bewacyzumabu wraz z placebo, w leczeniu podtrzymującym.

[redacted]

W poniższych tabelach zestawiono wyniki dla najważniejszych punktów końcowych, z zakresu bezpieczeństwa z [redacted]

[redacted]

Tabela 7. Porównanie wyników z bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted] – zdarzenia niepożądane ogółem.

Badanie	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [95% CI], wartość p
PAOLA-1 [1]-[14]	-	**Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535**	**Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267**	-
	Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	531 (99%)	256 (96%)	**1,04 [1,01; 1,07] p<0,05**
	HRD (w tym *BRCA*)	255/255 (100%)	127/131 (96,9%)	**1,03 [1,01; 1,08] p<0,05**
SOLO-1 [26]-[29]	-	**Grupa badana olaparyb N=260**	**Grupa kontrolna placebo N=130**	-
	Populacja z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*	256 (98%)	120 (92%)	1,07 [1,02; 1,14] p<0,05
PRIMA [15]-[18]	-	**Grupa badana Niraparyb, N=484**	**Grupa kontrolna Placebo, N=244**	-
	Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	478 (98,8%)	224 (91,8%)	1,08 [1,04; 1,13] p<0,05

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

W przypadku zastosowania olaparybu z bewacyzumabem w terapii podtrzymującej jak i komparatorów, zdecydowana większość pacjentów (>90%) doświadczyła zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była liczbowo niższa w badaniach SOLO1 i PRIMA, w których w terapii podtrzymującej stosowano placebo w monoterapii (około 92%).

Tabela 8. Porównanie wyników z bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted] działania niepożądane ogółem.

Badanie	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [95% CI], wartość p*
PAOLA-1 [1]-[14]	Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	Brak danych w badaniu na temat ogólnego odsetka działań niepożądanych		
PRIMA [15]-[18]	-	**Grupa badana Niraparyb, N=484**	**Grupa kontrolna Placebo, N=244**	-
	Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	466 (96,3%)	168 (68,9%)	1,40 [1,29; 1,54] p<0,05

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

Częstość występowania działań niepożądanych ogółem oceniano jedynie w badaniu PRIMA - w ogólnej populacji pacjentek (tj. niezależnie od statusu HRD) stosowanie inhibitora PARP (niraparybu) w porównaniu z placebo w leczeniu podtrzymującym, wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (96,3% vs 68,9%).

Tabela 9. Porównanie wyników z zakresu bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted] – ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem.

Badanie	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [95% CI], wartość p**
PAOLA-1 [1]-[14]	-	**Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab n/N (%)**	**Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab n/N (%)**	-
	Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	167/535 (31%)	83/267 (31%)	1,00 [0,81; 1,25] p>0,05
	HRD (w tym *BRCA*)	72/255 (28,2%)	44/131 (33,6%)	0,84 [0,62; 1,15] p>0,05
SOLO-1 [26]-[29]	-	**Grupa badana olaparyb N=260**	**Grupa kontrolna placebo N=130**	-
	Populacja z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*	55** (21%)	16** (12%)	1,72 [1,04; 2,89] p<0,05
PRIMA [15]-[18]	-	**Grupa badana Niraparyb, N=484**	**Grupa kontrolna Placebo, N=244**	-
	Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	156 (32,2%)	32 (13,1%)	2,46 [1,75; 3,49] p<0,05

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych, stosowanie inhibitora PARP (olaparybu lub niraparybu) w porównaniu z placebo w leczeniu podtrzymującym zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; również dodanie bewacyzumabu do standardowej chemioterapii względem standardowej chemioterapii powoduje wzrost ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Co jednak istotne, terapia podtrzymująca olaparybem z bewacyzumabem wiąże się z porównywalnym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych względem bewacyzumabu w monoterapii (zarówno w populacji ogólnej pacjentek jak i subpopulacji z HRD).

Tabela 10. Porównanie wyników z zakresu bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted] – zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

Badanie	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [95% CI], wartość p**
PAOLA-1 [1]-[14]	-	**Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab n/N (%)**	**Grupa kontrolna Placebo+ bewacyzumab n/N (%)**	-
	Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	1/537 (0,2%)	4/269 (1,5%)	**0,13 [0,02; 0,83] p<0,05**
	HRD (w tym *BRCA*)	1/255 (0,4%)	3/131 (2,3%)	0,17 [0,02; 1,19] >0,05
SOLO-1 [26]-[29]	-	**Grupa badana olaparyb N=260**	**Grupa kontrolna placebo N=130**	-
	Populacja z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*	0	0	-
PRIMA [15]-[18]	-	**Grupa badana Niraparyb, N=484**	**Grupa kontrolna Placebo, N=244**	-
	Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	2 (0,4%)	1 (0,4%)	1,01 [0,13; 7,68] p>0,05

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu była ogólnie niska we wszystkich badaniach (≤2%). Stosowanie inhibitorów PARP (olaparybu, niraparybu) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym nie zwiększa ryzyka zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych. Co istotne, dodanie olaparybu do bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym, względem samego bewacyzumabu wiąże się z istotnym statystycznie obniżeniem ryzyka zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych w populacji ogólnej pacjentek (tj. niezależnie od statusu HRD).

Tabela 11. Porównanie wyników z zakresu bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted] – zdarzenia niepożądane o ≥3 stopniu nasilenia.

Badanie	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [95% CI], wartość p**
PAOLA-1 [1]-[14]	-	**Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab n/N (%)**	**Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab n/N (%)**	-
	Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	303/535 (57%)	136/268 (51%)	1,11 [0,97; 1,28] p>0,05
	HRD (w tym *BRCA*)	144/255 (56,5%)	65/131 (49,6%)	1,14 [0,94; 1,41] p>0,05
SOLO-1 [26]-[29]	-	**Grupa badana olaparyb N=260**	**Grupa kontrolna placebo N=130**	-
	Populacja z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*	102 (39%)	24 (18%)	2,13 [1,46; 3,17] p<0,05
PRIMA [15]-[18]	-	**Grupa badana Niraparyb, N=484**	**Grupa kontrolna Placebo, N=244**	-
	Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	341 (70,5%)	46 (18,9%)	3,74 [2,89; 4,91] p<0,05

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ≥3 stopniu nasilenia była znacznie zróżnicowana w zależności od zastosowanego schematu terapeutycznego w leczeniu podtrzymującym. Stosowanie inhibitorów PARP (olaparybu, niraparybu) w ramach leczenia podtrzymującego, w porównaniu z placebo wiąże się z zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ≥3 stopniu nasilenia, niemniej jednak dodanie olaparybu do bewacyzumabu względem samego bewacyzumabu wiąże się z porównywalnym ryzykiem wystąpienia tego typu zdarzeń. Zestawiając wyniki badania PAOLA-1 i SOLO1, dodanie bewacyzumabu do leczenia podtrzymującego liczbowo zwiększa częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ≥3 stopniu nasilenia.

Tabela 12. Porównanie wyników z zakresu bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted] – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii/leczenia.

Badanie	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [95% CI], wartość p*
PAOLA-1 [1]-[14]	-	**Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535**	**Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267**	-
	Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	109 (20%)	15 (6%)	3,63 [2,18; 6,09] p<0,05
SOLO-1 [26]-[29]	-	**Grupa badana olaparyb**	**Grupa kontrolna placebo**	-

Badanie	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [95% CI], wartość p*
		N=260	**N=130**	
	Populacja z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*	30 (12%)	3 (2%)	5,00 [1,67; 15,28] p<0,05
PRIMA [15]-[18]	-	**Grupa badana Niraparyb, N=484**	**Grupa kontrolna Placebo, N=244**	-
	Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	58 (12,0%)	6 (2,5%)	4,87 [2,20; 10,94] p<0,05

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji.

Najniższy odsetek pacjentów (2-2,5%), którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano w badaniu SOLO1 i PRIMA, w których stosowano placebo w leczeniu podtrzymującym. W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem, wyniki uzyskane w badaniu PAOLA-1 [1]-[14] były ogólnie spójne z wynikami uzyskanymi w ramach badania SOLO1 [26]-[29]. Niemniej jednak, więcej pacjentów zgłaszało przerwanie leczenia olaparybem z powodu zdarzeń niepożądanych w PAOLA-1 (20%) w porównaniu z SOLO-1 (12%) co można częściowo wytłumaczyć innym sposobem zgłaszania i gromadzenia danych dotyczących przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniu PAOLA-1 niż w badaniach SOLO1 czy PRIMA. W badaniu PAOLA-1 sponsor badania pytał o „podjęcie decyzji prowadzącej do przerwania" i zachęcał do zgłaszania zdarzeń niepożądanych, natomiast w badaniu SOLO1 nie zostało zastosowane takie podejście.

Wyniki porównań pośrednich z dopasowaniem populacji

W opracowaniach Hettle i wsp. 2020 [48] oraz Vergote i wsp. 2020 [49] przeprowadzono niezakotwiczone porównanie pośrednie po dopasowaniu populacji (ang. *unanchored population-adjusted indirect treatment comparison*; PAITC) odpowiednio z wykorzystaniem badania PAOLA-1 (bewacyzumab+olaparyb vs bewacyzumab) i PRIMA (niraparyb vs placebo) [48] oraz PAOLA-1 i SOLO1 (olaparyb vs placebo) [49]. **Opracowania te zawierają formę porównania interwencji wnioskowanej z komparatorami, z uwzględnieniem różnic pomiędzy charakterystykami wyjściowymi pomiędzy populacjami w badaniach dla interwencji wnioskowanej i komparatorów, stąd wiarygodność ich wyników jest wyższa od prostego, nieskorygowanego zestawienia wyników przedstawionego powyżej.**

Opracowanie Hettle i wsp. 2020 [48]

Wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem populacji [48] wskazują, że zarówno w populacji ogólnej pacjentów z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (niezależnie od statusu HRD) jak i subpopulacji z HRD, stosowanie olaparybu wraz z bewacyzumabem wiąże się z istotną statystycznie (p<0,05) poprawą PFS w porównaniu **do placebo (redukcja ryzyka progresji lub zgonu o 77%)**, bewacyzumabu w monoterapii i niraparybu w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym.

Tabela 13. Wyniki niezakotwiczonego (*unanchored*) porównania pośredniego po dopasowaniu populacji z uwzględnieniem pacjentów z badań PAOLA-1 i PRIMA – przeżycie wolne od progresji choroby [48].

Schemat leczenia	PFS – 12 miesięcy (%)	PFS –24 miesiące (%)	PFS HR [95% CI] vs placebo	PFS HR [95% CI] vs bewacyzumab	PFS HR [95% CI] vs niraparyb
Wyniki subpopulacji z HRD					
Olaparyb+bewacyzumab, efektywna wielkość próby N=163*	88	58	**0,23 [0,16; 0,33]**	**0,40 [0,28; 0,57]**	**0,57 [0,41; 0,80]**
Niraparyb, N=247^	71	47	**0,41 [0,30; 0,56]**	**0,70 [0,50; 0,98]**	**-**

Schemat leczenia	PFS – 12 miesięcy (%)	PFS –24 miesiące (%)	PFS HR [95% CI] vs placebo	PFS HR [95% CI] vs bewacyzumab	PFS HR [95% CI] vs niraparyb
Bewacyzumab, efektywna wielkość próby N=79*	73	26	**0,58 [0,41; 0,83]**	**-**	**-**
Placebo, N=126^	42	26	-	**-**	**-**

*wyniki po dopasowaniu indywidualnych danych pacjentów do pacjentów uczestniczących w badaniu PRIMA; ^wyniki z oszacowanych indywidualnych danych pacjentów.

Opracowanie Vergote i wsp. 2020 [49]

Wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem populacji przeprowadzonego w subpopulacji pacjentek z mutacjami *BRCA* [49] wykazały brak istotnych statystycznie różnic w zakresie 24-miesięcznego PFS pomiędzy olaparybem stosowanym wraz z bewacyzumabem a olaparybem w monoterapii, **niemniej jednak wykazano trend na korzyść analizowanej interwencji (redukcja ryzyka progresji lub zgonu o 29%). Wykazano natomiast istotną statystycznie przewagę olaparybu+bewacyzmabu względem placebo (redukcja ryzyka progresji lub zgonu o 77%).**

Tabela 14. Wyniki niezakotwiczonego (*unanchored*) porównania pośredniego po dopasowaniu populacji z uwzględnieniem pacjentów z badań PAOLA-1 i SOLO1 – przeżycie wolne od progresji choroby w subpopulacji pacjentek z mutacjami *BRCA* [49].

Schemat leczenia 1	Schemat leczenia 2	PFS oszacowane metoda Kaplana-Meiera po 24 miesiącach dla schematu 1 [95% CI]	PFS oszacowane metoda Kaplana-Meiera po 24 miesiącach dla schematu 2 [95% CI]	HR dla porównania schematu 1 vs 2 [95% CI]**
Olaparyb +bewacyzumab*	**Olaparyb**	82% [76%; 89%]	73% [68%; 79%]	0,71 [0,45; 1,09]
Olaparyb	**Bewacyzumab +placebo***	73% [68%; 79%]	50% [39%; 64%]	**0,48 [0,30; 0,75]**
Bewacyzumab +placebo*	**Placebo**	50% [39%; 64%]	36% [28%; 45%]	**0,65 [0,43; 0,95]**
Olaparyb +bewacyzumab	**Placebo**	82%	36%	**0,23 [0,14; 0,34]**

*Wyniki oparte na wynikach ważonych po dopasowaniu statusu lokalizacji guza, statusu ECOG, stadium FIGO, rodzaju operacji (odroczona vs nieodroczona), statusu choroby resztkowej po operacji (zmiany resztkowe obecne lub nie), odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu i wieku w stosunku do badania SOLO1; **Przedziały ufności generowane przez *bootstrapping*.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa olaparybu (w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem):

Na podstawie danych z publikacji [19]-[24] oraz badania SOLO-1 [26]-[29], uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa olaparybu, można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa leku, którego stosowanie wiąże się z wystąpieniem najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilonych, przewidywalnych i nie ulegających kumulacji działań niepożądanych, zazwyczaj możliwych do opanowania za pomocą modyfikacji dawkowania. Jednocześnie, znamienne korzyści kliniczne wynikające z zastosowanego leczenia, w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji i opóźnienia konieczności zastosowania kolejnego cyklu chemioterapii, przewyższają ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych.

Dodatkowe opracowania (badania) wtórne:

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych [30]-[47], wskazują że leki inhibitory PARP (PARPi), w tym olaparyb, stanowią obiecującą opcję leczenia raka jajnika. Na skuteczność PARPi, w tym również olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu raka jajnika wskazuje m.in. obserwowana poprawa w zakresie PFS, szczególnie w subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika z niedoborem rekombinacji homologicznej (HRD), w tym

mutacjami *BRCA1/2* [30], [32], [35], [36], [38], [39], [42], [43], [44], [45], [46], [47]. Wyniki meta-analizy sieciowej wykazały natomiast porównywalną skuteczność kliniczną różnych inhibitorów PARP [PARPi] (stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi) w terapii raka jajnika oraz na istotne wydłużenie PFS w wyniku terapii olaparybem stosowanym w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo [31]. Dodatkowo, autorzy przeglądów [31], [43] zaznaczyli że stosowanie olaparybu wiąże się z niską częstością występowania ciężkich działań niepożądanych, co jest zgodne z wynikami badania PAOLA-1, dotyczącego stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Wyniki badania PAOLA-1 zostały uwzględnione w raporcie oceniającym brytyjskiej agencji NICE, a stosunek korzyści klinicznej do bezpieczeństwa analizowanej interwencji został oceniony przez NICE pozytywnie, czego efektem była pozytywna rekomendacja dotycząca zastosowania i finansowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach *Cancer Drug Fund*, w subpopulacji pacjentek z HRD.

Wnioski z analizy klinicznej:

Biorąc pod uwagę, że jedynie w pierwszej linii leczenia jest możliwość wyleczenia raka jajnika (rak nawrotowy traktowany jest bowiem jako choroba nieuleczalna), istotne jest udostępnienie wysoce skutecznej terapii ukierunkowanej molekularnie na jak najwcześniejszym etapie leczenia, tj. w chorobie nowo rozpoznanej.

Nawroty choroby występują bowiem u około 70% pacjentek z rakiem jajnika. Leczenie za pomocą olaparybu stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę nowo zdiagnozowanych pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z HRD, które uzyskały odpowiedź na leczenie I linii z wykorzystaniem chemioterapii opartej na platynie [redacted] w zakresie możliwości długofalowego utrzymania odpowiedzi na leczenie i osiągnięcia długotrwałej remisji choroby już w czasie leczenia pierwszej linii, co przekładałoby się na opóźnienie ewentualnego dalszego leczenia cytotoksycznego.

Wyniki dla przeżycia całkowitego w badaniu PAOLA-1, zarówno w populacji ogólnej jak i pacjentek z nowotworem HRD-zależnym wskazują, że można spodziewać się istotnego wydłużenia OS, biorąc pod uwagę istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2) a także wyniki innych badań dla olaparybu, tj. SOLO-2 oraz Study19, w których wykazano, że zysk kliniczny w postaci wydłużenia mediany PFS przełożył się na wydłużenie przeżycia całkowitego (OS):

- **w badaniu SOLO-2 wydłużenie mediany PFS wyniosło 24,7 miesiąca, co przełożyło się na wydłużenie mediany OS o 12,9 mies. (dane z korektą o 38% *cross-over* wskazują, że wydłużenie mediany OS jest jeszcze większe i wynosi 16,4 miesiąca);**
- **w badaniu Study-19 wydłużenie mediany PFS w populacji z mutacją *BRCA* wyniosło 6,9 miesiąca, co przełożyło się na wydłużenie mediany OS o 4,7 miesiąca.**

Olaparyb jest pierwszym w swojej klasie lekiem należącym do grupy PARPi podawanym doustnie w wielu wskazaniach, w tym między innymi w raku jajnika. Zahamowanie enzymów PARP przez olaparyb w komórkach nowotworowych, powoduje kumulację uszkodzeń DNA, co prowadzi do wzrostu niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej. W HRD-dodatnich komórkach nowotworowych, inhibicja enzymów PARP prowadzi do syntetycznej letalności, z powodu braku w tych komórkach wystarczających mechanizmów/ścieżek naprawy DNA. Uważa się, że jest to przyczyną zwiększonej skuteczności PARPi w przypadku HRD-dodatnich nowotworów. Natomiast w komórkach prawidłowych szlaki naprawy rekombinacji homologicznej działają prawidłowo i dlatego inhibicja PARP ma na nie minimalny wpływ.

Obserwowane w badaniu PAOLA-1 korzyści kliniczne z dodania olaparybu do leczenia podtrzymującego m.in. w zakresie wydłużenia PFS zarówno, szczególnie w subpopulacji pacjentek z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej, w tym HRD innymi niż mutacje *BRCA1/2* są bezprecedensowe w populacji chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej. Znaczący wzrost liczby pacjentek bez progresji choroby w wyniku zastosowanej terapii uwydatnia potencjał olaparybu w zakresie istotnego

wydłużenia czasu przeżycia wolnego od nawrotów choroby oraz odroczenia konieczności podania kolejnych cykli chemioterapii, w tym niezależnie od stopnia zaawansowania choroby czy zmian resztkowych pozostawionych po cytoredukcji. Toksyczność związana ze stosowaniem olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem była zgodna ze znanymi profilami bezpieczeństwa obu leków, a leczenie skojarzone olaparybem i bewacyzumabem nie miało wpływu na tolerancję żadnego z leków.

W związku z powyższymi udokumentowanymi korzyściami, biorąc pod uwagę niezaspokojoną potrzebę medyczną wdrożenia wysoce skutecznej terapii inhibitorem PARP w ramach wnioskowanego programu lekowego proponowane jest rozszerzenie refundacji olaparybu w leczeniu raka jajnika w dwóch wskazaniach:

- **leczenie olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem w nowo rozpoznanym raku jajnika z obecnością HRD (w tym mutacji w genach BRCA) – bardzo oczekiwane przez pacjentki i lekarzy uzupełnienie dostępu do leczenia olaparybem, gdyż po objęciu refundacją olaparybu w pierwszej linii leczenia (od maja 2021 r.) pacjentki, które rozpoczęły wcześniej leczenie bewacyzumabem w połączeniu z chemioterapią opartą o**

[redacted]

  a) **korzyść kliniczna w postaci mediany czasu wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) wynikająca z zastosowania w terapii podtrzymującej olaparybu z bewacyzumabem po zakończeniu leczenia chemioterapią opartą na związkach platyn w populacji z nowo rozpoznanym rakiem jajnika z mutacją BRCA oraz w populacji z zaburzeniami HRD, w tym BRCA, wynosi po 37,2 miesięcy;**
  b) **korzyść kliniczna w postaci mediany czasu wolnego od progresji lub zgonu wynikająca z zastosowania olaparybu z bewacyzumabem w populacji z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (HRD) z mutacjami innymi niż BRCA wynosi 28,2 miesiąca.**

Należy przy tym podkreślić, że terapia olaparybem w opisanych wyżej wskazaniach jest terapią ograniczoną w czasie do 24 miesięcy (w przypadku pacjentek z odpowiedzią całkowitą) - podobnie jak ma to miejsce w objętym refundacją od 1 maja 2021 r. leczeniu olaparybem jako terapia podtrzymująca po pierwszej linii chemioterapii.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i praktycznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb), w formie tabletek powlekanych, stosowanego w ramach leczenia podtrzymującego, w następujących subpopulacjach nowo zdiagnozowanych, dorosłych pacjentów, z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową lub u których nie stwierdzono dowodów na obecność choroby; NED) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny:

- w skojarzeniu z bewacyzumabem – u pacjentek z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*, HRD) innymi niż mutacje *BRCA1/2*, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm);
- w skojarzeniu z bewacyzumabem – u pacjentek mutacjami *BRCA1/2*, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm);

[redacted]

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych" opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [196] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku [200].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome)*, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych (C), poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych i badań

pierwotnych z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne (C), wyniki zdrowotne (O), badania (S),

- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [196] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, meta-analizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment)* dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [redacted] W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz EMTREE (ang. *Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, meta-analiz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed,*
- *Embase®*,
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*.

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych dla interwencji wnioskowanej przeprowadzono w bazach: *PubMed, Cochrane Library, Embase* oraz w innych bazach w dniu 14 lipca 2021 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne

badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.
Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [redacted] W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz EMTREE (ang. *Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase®*,
- *Cochrane Library*,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych dla interwencji wnioskowanej przeprowadzono w bazach: *PubMed, Cochrane Library, Embase* oraz w innych bazach w dniu 14 lipca 2021 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Kryteria włączenia badań pierwotnych

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- **(P) populację pacjentów** (ang. *population*), którą stanowią dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (III-IV według FIGO), rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny (lub platyny z bewacyzumabem);
- **(I) interwencję wnioskowaną** (ang. *intervention*), którą stanowi podanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®):
  - zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym we wnioskowanym zmodyfikowanym programie lekowym [198] w subpopulacji pacjentek z HRD (z mutacjami *BRCA1/2* lub niestabilnością genomu) z grupy wysokiego ryzyka nawrotu, stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem;

[redacted]

- **(C) komparatory/ refundowane technologie opcjonalne** (ang. *comparison*), które stanowią:
  - w subpopulacji pacjentek z grupy wysokiego ryzyka z HRD (definiowanymi jako obecność mutacji BRCA1/2 lub niestabilności genomu), u których miałby być stosowany olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem jako komparator wybrano bewacyzumab (tj. schemat obejmujący bewacyzumab+chemioterapię opartą na paklitakselu i karboplatynie a następnie stosowanie bewacyzumabu [redacted]

[redacted]

- **(O) punkty końcowe** – wyniki (ang. outcomes) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;

- **(S) rodzaj badań klinicznych** (ang. *study*):
    - badania dla oceny efektywności klinicznej (badania eksperymentalne: randomizowane, z grupą kontrolną bez randomizacji, badania jednoramienne) oraz badania dla oceny efektywności praktycznej (badania obserwacyjne: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, a dla dodatkowej oceny bezpieczeństwa także opisy/ serie przypadków);
    - badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów;
    - badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim;
    - badania przeprowadzone na ludziach.

Kryteria włączenia opracowań wtórnych

- **(P) populację pacjentów** (ang. *population*), którą stanowią dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (III-IV według FIGO), rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej,
- **(I) interwencję wnioskowaną** (ang. *intervention*), którą stanowi podanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z bewacyzumabem (w subpopulacji z HRD) [redacted]
- **(C) komparatory/ refundowane technologie opcjonalne** (ang. *comparison*), które stanowią:
    - w subpopulacji pacjentek z grupy wysokiego ryzyka z HRD (definiowanymi jako obecność mutacji *BRCA1/2* lub niestabilności genomu), u których miałby być stosowany olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem jako komparator wybrano bewacyzumab [redacted]
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej i praktycznej, jakości życia oraz profilu bezpieczeństwa;
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*):
    - opracowania o cechach przeglądu systematycznego (zawierające m.in. sformułowanie pytania badawczego, wyszukiwanie literatury w co najmniej dwóch bazach informacji

medycznej);
- meta-analizy, raporty HTA i analizy zbiorcze;
- badania w postaci pełnotekstowych publikacji lub dostępne tylko w formie abstraktów;
- badania opublikowane w języku angielskim oraz polskim;
- badania przeprowadzone na ludziach.

<u>W analizie skuteczności klinicznej nie będą brane pod uwagę publikacje:</u>

- dotyczące badań pierwotnych, w których olaparyb podawano:
  - w leczeniu innych wskazań/ chorób niż rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, raku nawrotowym,
  - w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, a także w innych wskazaniach (m.in. leczeniu raka piersi), ale wyniki przedstawiano łącznie dla różnych wskazań,
  - w leczeniu innym niż podtrzymujące,
  - w postaci kapsułek,
  - w skojarzeniu z innymi lekami niż bewacyzumab,
  - w populacji pacjentek w wieku poniżej 18. roku życia,
- dotyczące badań:
  - oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne,
  - przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach,
  - przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych,
  - oceniających efektywność kosztową,
  - przeprowadzonych na liniach komórkowych i tkankach, w warunkach *in vitro*,
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze artykułów poglądowych (spośród opracowań wtórnych wykluczono wszystkie publikacje, które nie miały formy przeglądu systematycznego, meta-analizy, analizy zbiorczej lub raportu HTA),
- stanowiące opracowania wtórne o charakterze analiz kosztowych, wytycznych i raportów agencji dopuszczających leki do obrotu.

W przypadku braku badań uwzględniających bezpośrednie porównania interwencji wnioskowanej ze zdefiniowanymi komparatorami, przeprowadzone zostanie przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji randomizowanych badań klinicznych badań dla komparatorów (opublikowanych w postaci publikacji pełnotekstowych; abstrakty konferencyjne będą włączane jedynie w sytuacji gdy zawierają nowsze dane dotyczące przeżycia i/lub dane w zdefiniowanych dla komparatorów subpopulacjach pacjentek), które mogłyby być wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego lub zestawienia wyników.

W przypadku braku badań dla interwencji wnioskowanej/komparatorów spełniających jednocześnie wszystkie określone kryteria włączenia dotyczące populacji i zastosowanych procedur medycznych, dopuszczono możliwość włączenia badań przeprowadzonych w szerszej populacji pacjentów, możliwie zbliżonej do docelowej. Postępowanie takie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [196] z 2016 roku, które w sytuacji gdy populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, dopuszczają przeprowadzenie analizy klinicznej w populacji zbliżonej do docelowej.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych zdarzeń niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji zdarzeń niepożądanych uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, a w przypadku braku takich badań korzystano ze źródeł informacji, takich jak:

- agencja EMA (ang. *European Medicines Agency*), publikująca EPAR – ang. *European Public Assessment Reports,* w szczególności Kartę Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- amerykańska agencja FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPLWMiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz tytuły i abstrakty badań, na podstawie których opracowano listę publikacji wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji publikacji z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [redacted] W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań pierwotnych i wtórnych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej [redacted]. Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.
Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%), a niezgodność rozwiązano w drodze konsensusu.
Wyselekcjonowane badania pierwotne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonane będzie zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [196].

2.7.1. OCENA WIARYGODNOŚCI OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych przeprowadzona będzie zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) opublikowanymi we wrześniu 2016 roku [196], w oparciu o aktualną skalę AMSTAR (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Najnowsza skala AMSTAR 2 [203] zawiera łącznie 16 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego, uwzględniającego badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Dla każdego pytania sformułowane są jego składowe, których spełnienie przez przegląd

determinuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. Na pytania można udzielić odpowiedzi: „tak" lub „nie", a dodatkowo niektóre z nich uwzględniają również odpowiedź „częściowo tak". W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi „tak" lub „częściowo tak", należy przyjąć odpowiedź „nie". Spośród 16 ocenianych pozycji, autorzy skali AMSTAR 2 wyróżnili 7 kluczowych domen, mających szczególne znaczenie przy ocenie przeglądu systematycznego:

- realizację przeglądu na podstawie wcześniej zarejestrowanego protokołu (pytanie 2.);
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania badań pierwotnych (pytanie 4.);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu, analizowanych na podstawie pełnych tekstów (pytanie 7.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) dla każdego włączonego do przeglądu badania (pytanie 9.);
- ocenę poprawności zastosowanej metody meta-analizy (pytanie 11.);
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędu systematycznego na interpretację wyników przeglądu (pytanie 13.);
- ocenę ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i omówienie jego prawdopodobnego wpływu na wyniki przeglądu (pytanie 15.) [203].

Końcowa jakość (wiarygodność) przeglądu systematycznego wg autorów skali AMSTAR 2 oceniana jest jako:

- wysoka – w przypadku, gdy brak negatywnych odpowiedzi lub występuje jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- umiarkowana - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań;
- niska - w przypadku, gdy występuje jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań;
- krytycznie niska - w przypadku, gdy występuje więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań [203].

2.7.2. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ PIERWOTNYCH

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniane będą pod kątem:

- wielkości badanej populacji,

- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów badań klinicznych z randomizacją, przeprowadzona będzie ocena wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [196], [199]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczęściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nieuwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [199].

Ocena wiarygodności badań jednoramiennych (bez grupy kontrolnej) zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzona będzie w oparciu o skalę opracowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence)*. Skala ta zawiera 8 pytań pozwalających ocenić jakość badania, na każde pytanie można udzielić odpowiedzi: TAK przyznając 1 punkt lub NIE przyznając 0 punktów. Maksymalna ocena badania jednoramiennego w skali opracowanej przez NICE wynosi 8 punktów [232].

Ocena wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzona będzie w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [196]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na ocenę poziomu wiarygodności badań

nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 15.11. Tabele pomocnicze).

2.7.3. WIARYGODNOŚĆ ZEWNĘTRZNA WYNIKÓW

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*").

2.8. METODY EKSTRAKCJI DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [redacted] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
    - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
    - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
    - charakterystykę interwencji,
    - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
    - okres obserwacji,
    - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).
- dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang, *standard deviation*) lub błędu standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

Dla zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie parametrów względnych: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit,* RB), ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i ilorazu szans (ang. *Odds Ratio,* OR) lub ilorazu szans obliczanego metodą Peto (Peto OR) oraz parametru bezwzględnego (ang. *Risk Difference,* RD) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*).
O istotności statystycznej wyniku wnioskowano, gdy zarówno parametr względny, jak i bezwzględny dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami osiągnął poziom istotności statystyczej ($p<0,05$). W takich przypadkach obliczano parametry NNT/NNH wraz z 95% przedziałem ufności: dla pozytywnych punktów końcowych NNT (ang. *Number Needed to Treat*) określał liczbę osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie, a NNH (ang. *Number Needed to Harm*) - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego. Dla negatywnych punktów końcowych parametr NNT określał liczbę osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji, natomiast NNH - liczbę osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji. Zaokrągleń parametrów NNT/NNH do liczb całkowitych dokonywano w sposób konserwatywny tj. NNT zaokrąglano zawsze w górę, natomiast NNH – w dół [202].

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości różnicy średnich ważonych (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p<0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami <0,05).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych.

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z MS Excel 2016 oraz programu StatsDirect 3.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie podtrzymujące u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny, u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej [HRD], definiowanymi na podstawie obecności mutacji *BRCA1/2* i/lub niestabilności genomu) pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki i epidemiologii choroby, a także wytycznych postępowania terapeutycznego oraz opis wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [201].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią, zgodnie z zapisami proponowanego, zmodyfikowanego programu lekowego B.50 [198] tj. dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (III-IV według FIGO), rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade,* G2 lub G3), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano NED lub odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny [redacted]

Nowotwory złośliwe jajnika wywodzą się z somatycznych komórek nabłonkowych, nienabłonkowych oraz z komórek rozrodczych. Nowotwory jajnika stanowią bardzo heterogenną grupę guzów, których sklasyfikowano ponad 30 różnych rodzajów, skategoryzowanych ze względu na rodzaj komórek, z których powstają. Najczęściej rozpoznawane są nabłonkowe nowotwory złośliwe jajnika czyli raki.
Rak jajnika jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonka pokrywającego jajnik lub z jego pochodnych albo z ognisk endometriozy w jajniku, których nieumiarkowane i nieprawidłowe

namnażanie się prowadzi do powstania guza nowotworowego oraz jego przerzutów do innych tkanek. Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym.
Pierwotny rak jajowodu jest rzadko występującym nowotworem, którego etiologia nie jest do końca znana, podobnie jak pierwotny rak otrzewnej, który histopatologicznie jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika.

Podobne pochodzenie, podobieństwo histologiczne, cechy molekularne, objawy kliniczne i przebieg raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej, wskazują, że mogą one stanowić warianty tego samego nowotworu [201].

W Polsce, według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), w 2018 roku, nowotwór złośliwy jajnika stanowił 4,5% wszystkich zachorowań na nowotwory u kobiet. Pod względem śmiertelności nowotwór ten zajmował 5. pozycję i odpowiadał za 6,1% wszystkich zgonów z powodu nowotworów w populacji kobiet. Według danych KRN w Polsce łączna liczba zachorowań na raka jajnika wśród populacji kobiet w 2018 roku wynosiła 3 734, natomiast liczba zgonów - 2 829. Według danych z bazy Globocan, w 2018 roku zdiagnozowano w Polsce już 5 077 przypadków raka jajnika, co stanowiło 5,6% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych u kobiet, a liczba zgonów z powodu raka jajnika osiągnęła 3 204. **Prognoza wykonana na podstawie danych KRN wskazuje, że liczba nowych zachorowań na raka jajnika będzie się zwiększać do 2025 roku z nieznacznym zmniejszeniem współczynnika zachorowalności [201].**
Z uwagi na niekorzystne rokowanie w przypadku pacjentek z rozpoznaniem raka jajnika, szczególnie w stadium zaawansowanym i o niskim stopniu zróżnicowania histologicznego, konieczne jest dalsze poszukiwanie i wdrażanie nowych terapii wydłużających przeżycie bez progresji choroby i z uwagi na przewlekły charakter choroby - zapewniających odpowiednią jakość życia pacjentek.
Szczególną grupę chorych stanowią pacjentki z deficytem (niedoborem) rekombinacji homologicznej (HRD; definiowane jako obecność mutacji BRCA1/2 lub niestabilności genomu), u których rokowanie jest korzystniejsze niż w populacji bez takich zaburzeń, z uwagi na większa wrażliwość na chemioterapie oparte na pochodnych platyny. Ponadto, wskaźniki przeżycia w tej grupie może dodatkowo poprawić stosowanie terapii celowanej inhibitorami PARP. Niemniej jednak aktualnie w Polsce jedynie część pacjentek z HRD, tj. chore z mutacjami *BRCA1/2* mają dostęp do terapii wysoko skutecznym inhibitorem PARP – olaparybem w monoterapii. Pozostałe chore, z HRD innymi niż mutacje *BRCA1/2*, które mogłyby również odnieść korzyści klinicznej z zastosowania inhibitorów PARP, nie mają dostępu do leczenia podtrzymującego olaparybem, co stanowi wysoce niezaspokojoną potrzebę kliniczną [201].

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi podanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®):

- zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w zmodyfikowanym programie lekowym [198] w subpopulacji pacjentek z HRD (z mutacjami *BRCA1/2* lub niestabilnością genomu) z grupy wysokiego ryzyka nawrotu, w skojarzeniu z bewacyzumabem;

[redacted]

Zarejestrowane wskazanie dla olaparybu stosowanego wraz z bewacyzumabem obejmuje leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji BRCA1/2 i (lub) niestabilności genomu.

[redacted]

Olaparyb jest silnym inhibitorem enzymów z rodziny polimeraz poli-ADP-rybozy (PARP-1, PARP-2 i PARP-3), koniecznych do naprawy pęknięć pojedynczych nici DNA. W wyniku przyłączenia olaparybu do miejsca aktywnego polimerazy związanej z DNA, następuje stabilizacja kompleksu PARP-DNA, a brak możliwości odłączenia enzymu od łańcucha DNA blokuje dalszy proces jego naprawy. W czasie procesu replikacji, zablokowanie kompleksu PARP-DNA prowadzi do pęknięć obu nici DNA. Mechanizmem naprawy pęknięć podwójnej helisy DNA jest precyzyjna rekombinacja homologiczna (ang. *homologous recombination repair; HRR*) uwarunkowana obecnością funkcjonalnych białek BRCA1 lub BRCA2. W

przypadku ich braku spowodowanego mutacjami i tym samym braku możliwości naprawy pęknięć DNA na drodze rekombinacji homologicznej, w komórce uruchamiane są alternatywne i podatne na błędy szlaki napraw, co skutkuje niestabilnością genomu, nagromadzeniem mutacji do poziomu uniemożliwiającego prawidłowe funkcjonowanie i ostatecznie – obumarciem komórek nowotworowych, które wykazują większą liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Olaparyb będący inhibitorem PARP wykazuje wysoką aktywność w komórkach guza ze złośliwymi mutacjami w genie *BRCA1* lub *BRCA2* i brakiem w pełni funkcjonalnego szlaku HRR, prowadząc do pogłębienia genetycznej niestabilności i sprzyjając apoptozie komórek nowotworowych [19].

Bewacyzumab jest z kolei rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym wiążącym i neutralizującym wszystkie izoformy czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor;* VEGF), będącego kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy. Bewacyzumab hamując wiązanie VEGF z receptorami na powierzchni komórek śródbłonka i neutralizując biologiczną aktywność VEGF powoduje regresję nowopowstałego unaczynienia guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje jego wzrost. Skuteczność i bezpieczeństwo bewacyzumabu w pierwszej linii leczenia u pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej były przedmiotem szeregu badań klinicznych, w tym 2 badań III fazy o akronimach GOG-0218 oraz ICON7, w których oceniano efekty kliniczne bewacyzumabu dodanego do schematu chemioterapii zawierającego karboplatynę i paklitaksel, w porównaniu do samej chemioterapii karboplatyną z paklitakselem [201].

Zgodnie z zarejestrowanym w ChPL wskazaniem, gdy produkt Lynparza® jest stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem [19] w ramach leczenia podtrzymującego pierwszej linii w raku jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), raku jajowodu lub pierwotnym raku otrzewnej po zakończeniu terapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem, dawka bewacyzumabu wynosi 15 mg/kg masy ciała (podawana dożylnie, raz na 3 tygodnie). [redacted]

[redacted]

(C) Komparatory (ang. *comparison*) – technologie opcjonalne stanowią w populacji pacjentek w FIGO III-IV:

- [redacted] ewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg (tj. schemat obejmujący bewacyzumab+chemioterapię opartą na paklitakselu i karboplatynie a następnie stosowanie bewcyzumabu w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego [konsolidacyjnego]) – w subpopulacji pacjentek z grupy wysokiego ryzyka, tj. w stopniu zaawansowania IV wg FIGO lub III chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm (suboptymalna cytoredukcja), z niedoborem HRD; [redacted]

[redacted]

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) – istotne z klinicznego punktu widzenia:

- skuteczność kliniczna mierzona jako:
  - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS),
  - czas do wystąpienia drugiej progresji choroby,
  - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival;* OS),
  - czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to first subsequent therapy*; TFST),

- czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to second subsequent therapy*; TSST),
- jakość życia warunkowana stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HR-QoL);

- profil bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
  - ryzyko wystąpienia: poszczególnych zdarzeń/ działań niepożądanych [ogółem, ciężkich, poważnych],
  - zdarzeń/ działań niepożądanych o stopniu nasilenia ≥3. stopnia zgodnie z CTCAE;
  - rezygnacji z udziału w badaniu/ konieczność redukcji dawki leku z powodu wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych,
  - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
  - zgonu z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej i praktycznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz badania pierwotne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem a także badania dla komparatorów, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [redacted] W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej [redacted].

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA).

Tabela 15. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo) dotyczących stosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) oraz komparatorów, w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z HRD.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne dla interwencji wnioskowanej			
Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z pełną lub częściową odpowiedzią na chemioterapię opartą na platynie i taksanie w skojarzeniu z bewacyzumabem, w ramach leczenia pierwszego rzutu [w tym subpopulacja pacjentek z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej; HRD]	Olaparyb + bewacyzumab vs placebo + bewacyzumab	bezpośrednie	Badanie PAOLA-1 [1]-[14]
Randomizowane badania kliniczne dla komparatorów			
Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z pełną lub częściową odpowiedzią na chemioterapię opartą na platynie, w ramach leczenia pierwszego rzutu [redacted]	Niraparyb vs placebo	bezpośrednie	Badanie PRIMA [15]-[18]
Populacja	**Rodzaj badania/ publikacji**	**Interwencja/ porównanie**	**Referencja**
Badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne/ oparte na danych z rzeczywistej praktyki klinicznej)			
Nie zidentyfikowano żadnych badań pierwotnych o niższej wiarygodności dotyczących stosowania olaparybu w analizowanym wskazaniu			
Opracowania z porównaniem pośrednim z dopasowaniem populacji			
Pacjentki z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z chorobą w stadium IV, stadium III ze zmianami resztkowymi po cytoredukcji, nieoperacyjnym stadium III lub pacjentów, u których stosowano chemioterapię neoadjuwantową (w tym subpopulacja z HRD)	Opracowanie zawierające porównanie pośrednie po dopasowaniu populacji (PAITC)	Pośrednie Badanie PAOLA-1 vs badanie PRIMA	Hettle i wsp. 2020 [48]

Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjentki z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacjami *BRCA1* i/lub *2*		Opracowanie zawierające porównanie pośrednie po dopasowaniu populacji (PAITC)	Pośrednie Badanie PAOLA-1 vs badanie SOLO1	Vergote i wsp. 2020 [49]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa				
Pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej	*European Medicines Agency;* EMA (ChPL i EPAR)	Olaparyb		[19], [20]
	ulotka *Food and Drug Administration* (FDA)			[21]
	Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb			[22]
	URPLWMiPB			[23], [24], [25]
Pacjentki z nowo zdiagnozowanym, surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny	[redacted]	Olaparyb w monoterapii (tabletki) vs placebo		Badanie SOLO-1 [26]-[29]
Opracowania (badania) wtórne - przeglądy systematyczne z meta-analizą				
Pacjentki z pierwotnym jak i nawrotowym rakiem jajnika.		PARPi jako monoterapia lub w skojarzeniu z chemioterapią i/lub terapiami celowanymi		Ruscito i wsp. 2020 [30]
Pacjentki z rakiem jajnika z mutacjami w genie *BRCA*, u których wystąpiła odpowiedź na chemioterapię I linii opartą na związkach platyny lub pacjentki z nawrotowym rakiem jajnika wrażliwym za związki platyny.		PARPi: - w pierwotnym raku jajnika: olaparyb+bewacyzumab; weliparyb + chemioterapia; olaparyb; - w nawrotowym raku jajnika wrażliwym za związki platyny: olaparyb, rukaparyb, niraparyb.		Gong i wsp. 2020 [31]
Pacjentki z zaawansowanym, nabłonkowym rakiem jajnika		Bewacyzumab stosowany w skojarzeniu z różnymi terapiami systemowymi (w tym z olaparybem)		Liu i wsp. 2021 [37]
Pacjentki z rakiem jajnika		PARPi, w tym olaparyb stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem		Yang i wsp. 2020 [39]
Pacjentki z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika		PARPi, w tym olaparyb		Haddad/Hammoud i wsp. 2020 [40]-[41]

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjentki z zaawansowanym, nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu ub pierwotnym rakiem otrzewnej	PARPi, w tym olaparyb stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem		Jiang i wsp. 2020 [42]
Pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika	PARPi, w tym olaparyb stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem		Lin i wsp. 2021 [43]
Pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika	PARPi, w tym olaparyb stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem		Hao i wsp. 2021 [44]
Pacjenci z przerzutowymi guzami litymi, w tym rakiem jajnika	PARPi, w tym olaparyb stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem		Schettini i wsp. 2021 [45]
Pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowany rakiem jajnika	PARPi, w tym olaparyb stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem		Ibrahim i wp. 2020 [46]
Pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej	PARPi, w tym olaparyb stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem		Schao i wsp. 2020 [47]
Opracowania (badania) wtórne - przeglądy systematyczne bez meta-analizy			
Pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika, stosujące terapię podtrzymującą w ramach I linii leczenia	Różne terapie podtrzymujące, w tym olaparyb+bewacyzumab		Guy i wsp. 2020 [32]
Pacjentki z rakiem jajnika, stosujące terapię podtrzymującą w ramach I linii leczenia	Porównanie niraparybu z olaparybem, olaparybem wraz z bewacyzumabem i bewacyzumabem		Lorusso i wsp. 2020 [33]
Pacjentki z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika, raka jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, w stadium zaawansowania II, III lub IV.	Różne terapie konsolidacyjne i podtrzymujące, w tym olaparyb+bewacyzumab		Hirte i wsp. 2021 [35], Hirte i wsp. 2021 [34]
Pacjentki z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej	PARPi, w tym olaparyb stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem		Tew i wsp. 2020 [36]
Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z pełną lub częściową odpowiedzią na chemioterapię opartą na platynie i taksanie w skojarzeniu z bewacyzumabem, w ramach leczenia pierwszego rzutu [z HRD]	Olaparyb + bewacyzumab vs placebo + bewacyzumab, olaparyb+bewacyzumab vs inne komparatory		NICE 2020 [38]
Badania nieopublikowane			
Pacjentki z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej i HRD	olaparyb		[50]-[55]

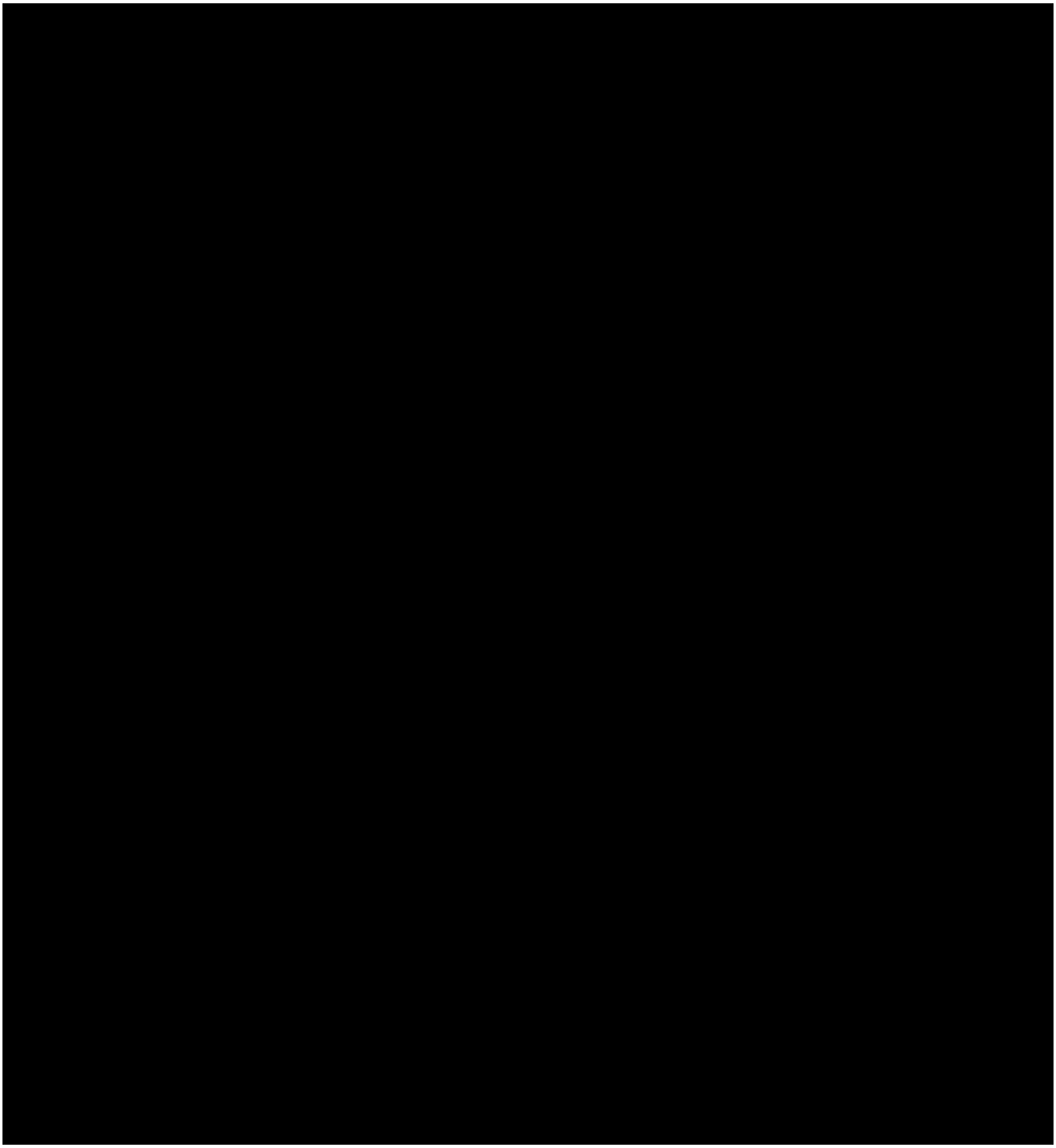
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EMA – ang. *European Medicines Agency;* Europejska Agencja ds. Leków; FDA – ang. *Food and Drug Administration*; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków; URPLWMiPB – Urząd Rejetsracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ Z DEFICYTEM REKOMBINACJI HOMOLOGICZNEJ

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne o akronimie PAOLA-1 [1]-[14], oceniające efektywność kliniczną olaparybu w postaci tabletek powlekanych w skojarzeniu z bewacyzumabem w bezpośrednim porównaniu do placebo z bewacyzumabem, w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym (FIGO IIIB-IV[4]), rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (tj. o wysokim stopniu złośliwości; ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową lub nie stwierdzono dowodów na obecność choroby) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny i bewacyzumabie. Do badania kwalifikowano pacjentki:

- niezależnie od statusu HRD, niemniej jednak zgodnie z protokołem, dokonano wcześniej planowanej analizy w subpopulacji chorych z HRD (w tym z mutacjami *BRCA1/2* lub innymi HRD);
- niezależnie od wyniku operacji cytoredukcyjnej (tj. wielkości zmian resztkowych pozostałych po cytoredukcji).

[4] Zgodnie z kryteriami FIGO z 1988 roku; zgodnie z aktualnymi kryteriami FIGO z 2014 roku, odpowiada to stadium IIIA-IV.



[redacted]

5.1. METODYKA BADANIA PAOLA-1

Do badania PAOLA-1 włączano pacjentki w wieku ≥18 lat z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (stadium III lub IV według klasyfikacji *International Federation of Gynecology and Obstetrics;* FIGO), histologicznie potwierdzonym surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

Pacjentki z innymi nieśluzowymi nabłonkowymi rakami jajnika kwalifikowały się, pod warunkiem, że stwierdzono u nich występowanie patogennej mutacji *BRCA1* lub *BRCA2*. Pacjentki kwalifikowały się do udziału w badaniu niezależnie od wcześniejszego wyniku operacji (obecna resztkowa choroba makroskopowa lub brak resztkowej choroby makroskopowej po cytoredukcji pierwotnej lub odroczonej). Pacjentki kwalifikujące się do udziału w badaniu musiały wykazywać brak objawów choroby lub całkowitą bądź częściową odpowiedź na wcześniejsze leczenie. Włączano pacjentki, których stan sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* oceniono na 0 lub 1 punkt (w 5-punktowej skali, w której wyższe liczby oznaczają większą niepełnosprawność). U wszystkich pacjentek próbka materiału pobranego z guza musiała być dostępna do centralnego badania w celu określenia statusu mutacji *BRCA* [1].

W okresie od lipca 2015 roku do września 2017 roku, łącznie 806 pacjentek spełniających kryteria włączenia do badania przydzielonych zostało losowo (w stosunku 2:1) do dwóch grup:

- grupy badanej, w której stosowano olaparyb (300 mg dwa razy dziennie) + bewacyzumab w dawce 15 mg/kg co 3 tygodnie, N=537.
- grupy kontrolnej, w której stosowano placebo + bewacyzumab w dawce 15 mg/kg co 3 tygodnie; N=269 [1].

Po dwie pacjentki z każdej grupy wycofały się z udziału w badaniu, w związku z czym leczenie ostatecznie otrzymało:

- 535 pacjentek w grupie badanej, w której stosowano olaparyb + bewacyzumab,
- 267 pacjentek w grupie kontrolnej, w której stosowano placebo + bewacyzumab.

Randomizację przeprowadzono centralnie, ze stratyfikacją ze względu na uzyskaną odpowiedź na leczenie I rzutu (chemioterapię opartą na związkach platyny i bewacyzumabie) oraz status mutacji *BRCA*. Obie grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki tj. cech demograficznych oraz klinicznych. Łącznie u 30% pacjentek choroba występowała w IV stopniu zaawansowania. Większość pacjentek nie wykazywała objawów choroby w wyniku całkowitej cytoredukcji lub występowała u nich pełna odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu. W sumie u 30% pacjentek potwierdzono występowanie patogennej mutacji w obrębie genu *BRCA* [1].

Leczenie kontynuowano przez 24 miesiące od randomizacji lub do wystąpienia progresji choroby potwierdzonej przez badacza na podstawie badań obrazowych, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, wersja. 1.1) lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności terapii, w zależności od tego co miało miejsce jako pierwsze, tak długo jak pacjent odnosił korzyści z terapii i nie spełnił kryteriów przerwania leczenia. W ramach badania nie zaplanowano możliwości przechodzenia pacjentów z grupy kontrolnej do grupy badanej (ang. *cross-over*). Po przerwaniu terapii analizowaną interwencją, pacjenci mogli rozpocząć stosowanie innych metod leczenia według uznania badaczy. Tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny wykonywane były przed rozpoczęciem badania, a następnie co 24 tygodnie (lub w czasie planowanej wizyty co 12 tygodni, jeśli występowały objawy wskazujące na kliniczną progresję choroby lub progresję ocenianą w oparciu o poziom markera CA-125 w surowicy), maksymalnie przez okres 42 miesięcy lub do daty odcięcia danych [1].

Zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej pacjentki otrzymywały dożylnie bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią I rzutu przed randomizacją do badania, a następnie stosowanie bewacyzumabu kontynuowano po randomizacji w obu grupach jako terapię podtrzymującą w dawce 15 mg/kg masy ciała, co 3 tygodnie przez łączny okres do 15 miesięcy.
Mediana czasu leczenia przydzieloną interwencją w badaniu wynosiła w grupie badanej 17,3 miesiąca (zakres od 0,0 do 33,0), a w grupie kontrolnej 15,6 miesiąca (zakres od 0,1 do 26,2). Z kolei mediana czasu trwania leczenia bewacyzumabem od momentu randomizacji wyniosła w grupie badanej 11,0 miesięcy (zakres od 0,7 do 21,4), a w grupie kontrolnej 10,6 miesiąca (zakres od 0,7 do 17,1) [1].

Mediana czasu obserwacji dla analizy pierwotnej (przy dojrzałości danych wynoszącej 59% dla analizy przeżycia wolnego od progresji, przeprowadzonej w marcu 2019 roku), wyniosła 22,7 miesięcy (zakres

od 18,0 do 27,7) w grupie olaparybu i 24,0 miesiące (zakres od 18,7 do 27,7) w grupie placebo; mediana czasu obserwacji w połączonych grupach wyniosła 22,9 miesiąca [1].

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival;* PFS) definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby (według zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.) lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn w ocenie badacza. Dodatkowo przeprowadzono ocenę PFS przez niezależny komitet centralny, a także ocenę PFS w wyodrębnionych subpopulacjach pacjentów (ze względu na wynik terapii I linii oraz ze względu na status mutacji *BRCA*). Analizę *post-hoc* dla PFS przeprowadzono również w subpopulacji pacjentów wyodrębnionej ze względu na występowanie HRD [1].

Do drugorzędowych ocenianych punktów końcowych należały:

- czas do wystąpienia drugiej progresji choroby (PFS2),
- czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival;* OS),
- czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to first subsequent therapy*; TFST),
- czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (ang. *time to second subsequent therapy*; TSST),
- jakość życia warunkowana stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HR-QoL),
- bezpieczeństwo terapii (rodzaj i częstość występowania działań/ zdarzeń niepożądanych zgodnie z kryteriami *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE wersja 4.0.) [1].

Jakość życia warunkowaną stanem zdrowia (HRQoL) oceniano za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*), EORTC QLQ-OV28 (ang. *EORTC Quality of Life Questionnaire for Ovarian Cancer Patients*) oraz EQ-5D-5L (ang. *The EuroQoL five dimensions, five level index*). Zakres indeksu EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-OV28 wynosi od 0 do 100, a wyższa liczba punktów wskazuje na lepszą jakość życia związaną ze zdrowiem; różnica w punktacji wynosząca 10 punktów jest określana jako klinicznie istotna. Ocenę jakości życia przeprowadzano na początku badania, a następnie co 12 tygodni przez 2 lata lub do daty odcięcia danych [1].

Występowanie zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency;* HRD) w guzie określono za pomocą testu myChoice HRD Plus (Myriad Genetic Laboratories). Wynik HRD równy 42 lub wyższy wskazywał na wynik pozytywny, a wynik HRD poniżej 42 wskazywał na wynik negatywny [1].

Dane z zakresu skuteczności klinicznej oraz ocena jakości życia chorych analizowane były w populacji ITT (tj. u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji, niezależnie od tego czy ostatecznie zostały poddane zaplanowanej interwencji czy nie). Dane odnośnie bezpieczeństwa terapii oceniane były w populacji bezpieczeństwa obejmującej wszystkie pacjentki, które otrzymały ≥1 dawkę przydzielonego leku. W analizach jakości życia związanej ze stanem zdrowia w przypadku brakujących kwestionariuszy zastosowano podejście oparte na imputacji brakujących danych [1].

Tabela 16. Opis metodyki badania o akronimie PAOLA-1 [1], [3].

Opis metodyki badania	
Metodyka badania	Badanie RCT III fazy, wieloośrodkowe (ośrodki w Austrii, Belgii, Danii, Finlandii, Francji, Niemczech, Włoszech, Monako, Hiszpanii, Szwecji i Japonii), prospektywne, podwójnie zaślepione, grupy równoległe. Rodzaj testowanej hipotezy: *superiority*. Główne kryteria włączenia: - wiek ≥18 lat, - pacjentki z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika (stopień IIIB, IIIC lub IV według FIGO), pierwotnym rakiem otrzewnej i / lub rakiem jajowodu, - rak potwierdzony histologicznie jako (a) rak surowiczy o wysokim stopniu złośliwości lub (b) rak endometrialny o wysokim stopniu złośliwości lub (c) inny nabłonkowy, nieśluzowy rak jajnika u pacjentek z obecnością mutacji *BRCA1* lub *2*, - ukończenie schematu chemioterapii opartej na pochodnej platyny i taksanie przed randomizacją do badania (składającej się z minimum 6 i maksymalnie 9 cykli leczenia; jeśli terapia oparta na pochodnych platyny i została przerwana wcześniej z powodu toksyczności niehematologicznej związanej ze stosowanym leczeniem, pacjenci musieli otrzymać co najmniej 4 cykle chemioterapii; dopuszczalna była dożylna, dootrzewnowa lub neoadjuwantowa chemioterapia na bazie platyny; w przypadku terapii cotygodniowej za jeden cykl uznawano trzy tygodnie, cytoredukcja odroczona była dozwolona), - otrzymanie co najmniej 3 cykli bewacyzumabu (15 mg / kg co trzy tygodnie) w połączeniu z ostatnimi 3 cyklami chemioterapii opartej na związkach platyny, - świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. Powyższe kryteria włączenia pochodzą z pełnotekstowej publikacji [1]. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 14.4.) na podstawie danych z suplementu do publikacji [1].
Populacja	Dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym, surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową lub NED [ang. *no evidence of disease*]) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny, taksanie i bewacyzumabie.
Grupa badana	Olaparyb + bewacyzumab, N=537
Grupa kontrolna	Placebo + bewacyzumab, N=269
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia podtrzymującego olaparybem lub placebo wynosił 24 miesiące lub do momentu wystąpienia progresji choroby (zgodnie z oceną przeprowadzoną przez badaczy na podstawie zmodyfikowanych kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1) lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności terapii, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej, o ile pacjent odnosił korzyści z leczenia i nie wystąpiły u niego żadne inne kryteria kwalifikujące do przerwania leczenia.
Dawka	Olaparyb w postaci tabletek – 300 mg/ 2x na dobę. Dawkowanie olaparybu zgodne z zalecanym w ChPL Lynparza® [19]/ proponowanym programem lekowym [198]. Leczenie podtrzymujące bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg stosowano przez maksymalnie 15 miesięcy (z uwzględnieniem okresu przed randomizacją) - dawkowanie zgodne z ChPL Lynparza® [19]/Avastin® [233], ale wyższe niż w proponowanym programie lekowym B.50 [198]
Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Jeszcze przed rozpoczęciem leczenia, po dwie osoby z każdej grupy wycofały się z udziału w badaniu. W momencie odcięcia danych w marcu 2019 leczenie przerwało (w większości z powodu progresji choroby):

Opis metodyki badania	
	- w grupie badanej: 331 (61,9%) osób; - w grupie kontrolnej: 194 (72,7%) osób. Z okresu obserwacji utracono tylko jedną osobę z grupy badanej.
Oceniane punkty końcowe	**Definicja**
Czas przeżycia wolny od progresji; PFS	Pierwszorzędowy punkt końcowy Czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby (na podstawie badań obrazowych [tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny], według zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.) lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn - w ocenie badacza. Analizy wrażliwości: - czas przeżycia wolny od progresji (w oparciu o RECIST) w ocenie centralnej, niezależnej komisji (w sposób zamaskowany).
Czas przeżycia do drugiej progresji; PFS2	Czas od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn.
Parametry oceniane po wystąpieniu progresji	Czas od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (TFST). Czas od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu (TSST).
Czas przeżycia całkowitego; OS	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn.
Czas do przerwania leczenia lub zgonu (TDT)	Czas od randomizacji do przerwania leczenia lub zgonu
Najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie (BoR)	Obliczona na podstawie ogólnych odpowiedzi na leczenie określanych przez badacza podczas każdej wizyty, z wykorzystaniem klasyfikacji odpowiedzi jako: całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, choroba stabilna, brak objawów choroby, progresja choroby, brak możliwości oceny.
Jakość życia (HRQoL)	Oceniana za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*), EORTC QLQ-OV28 (ang. *EORTC Quality of Life Questionnaire for Ovarian Cancer Patients*) oraz EQ-5D-5L (ang. *The EuroQoL five dimensions, five level index*).
Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane oceniano i klasyfikowano zgodnie z kryteriami *Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) wersja 4.0.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Dane z zakresu skuteczności klinicznej oraz ocena jakości życia chorych analizowane były w populacji ITT (tj. u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji, niezależnie od tego czy ostatecznie zostały poddane zaplanowanej interwencji, czy nie) [1]. Populacja FAS (ang. *full analysis set*) była zbieżna z populacją ITT [3]. Dane odnośnie bezpieczeństwa terapii oceniane były w populacji bezpieczeństwa obejmującej wszystkie pacjentki, które otrzymały ≥1 dawkę przydzielonego leku. W analizach jakości życia związanej ze stanem zdrowia w przypadku brakujących kwestionariuszy zastosowano podejście oparte na imputacji brakujących danych [1].	

Ponieważ wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z głównej pełnotekstowej publikacji [1] (wraz z Suplementem). Niemniej opisano również abstrakty dotyczące subanaliz przeprowadzonych w oparciu o wyniki badania PAOLA-1 [6]-[14], które nie zostały zaprezentowane w publikacji pełnotekstowej. W niniejszej analizie przedstawiono również dodatkowe dane pochodzące z dokumentów dostarczonych przez Zamawiającego [redacted] które nie zostały zaprezentowane w publikacji pełnotekstowej [1].

Badanie PAOLA-1 jest wciąż w toku, planowana data zakończenia badania to czerwiec 2022 roku. W publikacji pełnotekstowej [1], jak i w abstraktach konferencyjnych dotyczących tego badania przedstawiono dane zbierane do odcięcia danych przeprowadzonego w marcu 2019 roku, z wyjątkiem

danych z abstraktu konferencyjnego [7] oraz [13], w którym przedstawiono dane z finalnej analizy (data odcięcia danych: marzec 2020 roku) dla punktów końcowych: PFS2 oraz TSST.

Szczegółowy opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu przedstawiono w Aneksie w rozdziale 14.9.

W związku z tym, że wnioskowaną populację pacjentów stanowią chore z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (stadium III-IV według FIGO) rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową lub NED) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny i bewacyzumabie i u których występują zaburzenia procesu rekombinacji homologicznej definiowane na podstawie obecności mutacji *BRCA1/2* i/ lub niestabilności genomu, **w niniejszej analizie klinicznej najpierw przedstawiono dostępne dane z zakresu skuteczności klinicznej olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem dla wyodrębnionych w badaniu PAOLA-1 subpopulacji pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem. Natomiast w dalszej części przedstawiono wyniki dla ogólnej populacji pacjentek analizowanej w ramach badania PAOLA-1, jak i dla pozostałych wyodrębnionych w ramach tego badania subpopulacji chorych.**

Tabela 17. Zestawienie dostępnych wyników z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla olaparybu stosowanego wraz z bewacyzumabem z badania PAOLA-1, w zależności od statusu HRD/BRCA.

Punkt końcowy	Dostępny wynik w populacji ITT	Dostępny wynik w subpopulacji HRD+	Dostępny wynik w subpopulacji HRD + ale bez mutacji BRCA	Dostępny wynik w subpopulacji z mutacjami BRCA
PFS	+	+	+	+
PFS2	+	+	+	+
OS (niedojrzałe dane)	+	+	-	+
TFST	+	+	-	-
TSST	+	+	-	-
TDT	+	+	-	-
BoR	+	+	-	+
QoL (PROs)	+	-	-	-
Bezpieczeństwo	+	+ (wybrane)	-	-

BoR – najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie; QoL – jakość życia; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; PFS2 – czas przeżycia do drugiej progresji choroby; OS – przeżycie całkowite, TFST – czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej; TSST – czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej; TDT – czas do przerwania leczenia lub zgonu.

W przypadku oceny jakości życia, wyniki dostępne są jedynie w populacji ITT.

5.2. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W SKOJARZENIU Z BEWACYZUMABEM W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDŹ (CAŁKOWITĄ LUB CZĘŚCIOWĄ LUB NED) NA CHEMIOTERAPIĘ PIERWSZEGO RZUTU OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY I BEWACYZUMABIE W SUBPOPULACJACH WYODRĘBNIONYCH ZE WZGLĘDU NA OBECNOŚĆ HRD

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane z zakresu skuteczności klinicznej w subpopulacjach pacjentek z badania PAOLA-1 wyodrębnionych na podstawie obecności HRD (w tym BRCA1/2 lub HRD innych niż *BRCA1/2*), jak również poglądowo, wyniki w subpopulacji chorych bez tego typu zaburzeń.

Występowanie zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej (HRD), które definiowano jako uzyskanie w teście myChoice HRD Plus (Myriad Genetic Laboratories) wyniku ≥42 lub obecność mutacji *BRCA*, zostało potwierdzone u 255/537 (47%) pacjentek z grupy badanej i u 132/269 (49%) pacjentek z grupy kontrolnej [1].

Pod względem kluczowych cech charakterystyki wyjściowej chorych, subpopulacja pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem była dobrze zbalansowana pomiędzy grupą badaną a kontrolną, podobnie jak populacja ogólna pacjentek zrekrutowanych do badania PAOLA-1. Raportowano wysoki stopień zgodności pomiędzy grupą badaną a kontrolną w przypadku subpopulacji chorych z HRD-dodatnim nowotworem m.in. w zakresie wcześniej odbytych operacji (cytoredukcja pierwotna, cytoredukcja odroczona, brak zabiegu), uzyskanych wyników po zabiegu chirurgicznym (obecność lub brak makroskopowej choroby resztkowej) oraz odpowiedzi na leczenie pierwszej linii (całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź, brak objawów choroby).

<u>Czas przeżycia wolny od progresji choroby</u>

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego (przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badaczy; ang. *progression-free survival;* PFS) została przeprowadzona w momencie gdy dojrzałość danych wynosiła 59% dla populacji ITT (data odcięcia danych: 22 marca 2019 roku).

Analiza przeprowadzona w subpopulacjach pacjentek z HRD-negatywnym lub nieznanym statusem HRD nowotworu jak i w subpopulacji pacjentek z nieznanym statusem HRD nowotworu została

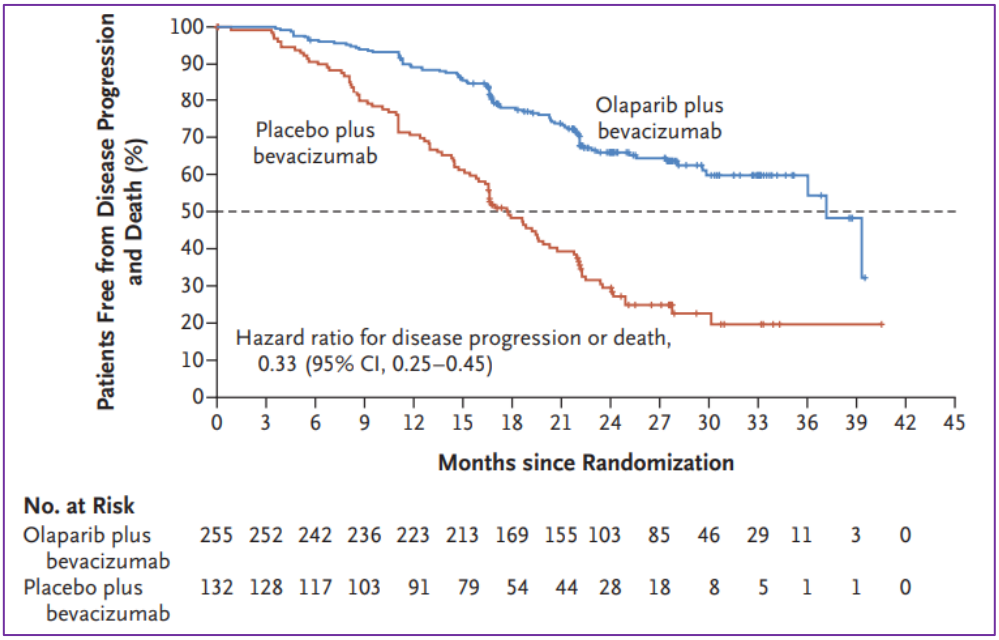
przeprowadzona *post-hoc*. Analiza w subpopulacji pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem była wcześniej zaplanowana.

Tabela 18. Skuteczność kliniczna olaparybu + bewacyzumab względem placebo+bewacyzumab; czas przeżycia wolny od progresji choroby w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na występowanie zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej (mediana, [miesiące]); [1], [6], [9].

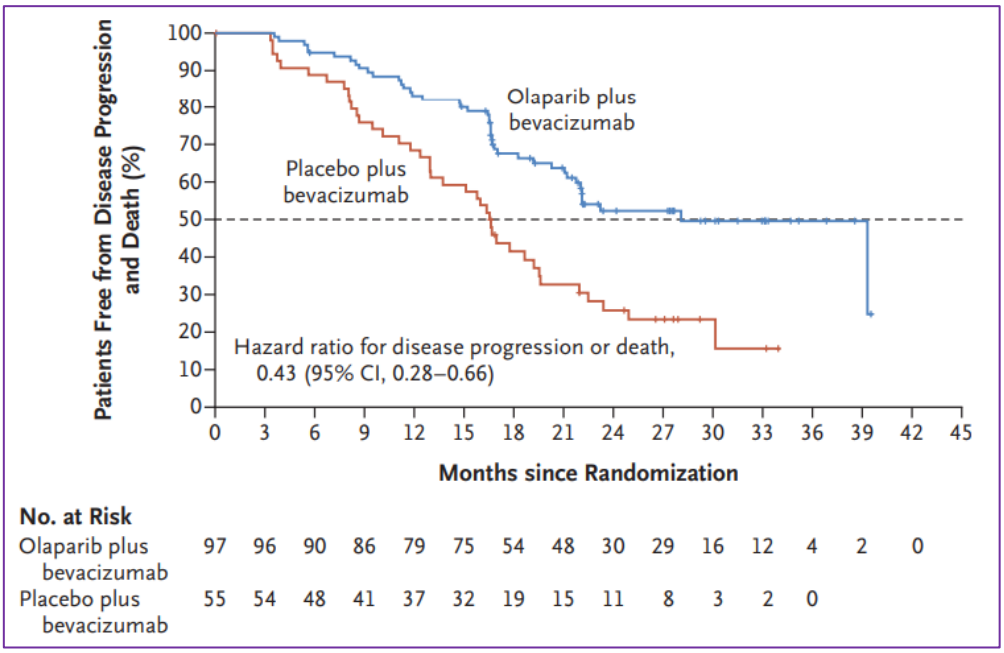
Punkt końcowy	Status HRD guza	Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab - mediana n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab - mediana n/N (%)	HR [95% CI]*	Różnica median& [miesiące]	Wartość p**
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	Dodatni	**37,2 87/255 (34%)**	**17,7 92/132 (70%)**	**0,33 [0,25; 0,45]**	**19,5**	**<0,05**
	Dodatni przy równoczesnym braku mutacji *BRCA*	**28,1 bd**	**16,6 bd**	**0,43 [0,28; 0,66]**	**11,5**	**<0,05**
	Negatywny	16,6 145/192 (76%)	16,2 66/85 (78%)	1,00 [0,75; 1,35]	0,4	>0,05
	Negatywny lub nieznany^	16,9 193/282 (68%)	16,0 102/137 (74%)	0,92 [0,72; 1,17]	0,9	>0,05
	Nieznany^	48/90 (53%)	36/52 (69%)	0,71 [0,46; 1,10]		>0,05

* dane przedstawione w publikacji [1]; bd-brak danych; Występowanie HRD w guzie określono za pomocą testu myChoice HRD Plus (Myriad Genetic Laboratories); wynik HRD równy 42 lub wyższy wskazywał na wynik pozytywny, a wynik HRD poniżej 42 wskazywał na wynik negatywny; ^ niejednoznaczny, brakujący lub nieudany test; **wartości p oszacowane na podstawie przedstawionego w referencji 95% CI. & wartości obliczone na podstawie danych z referencji.

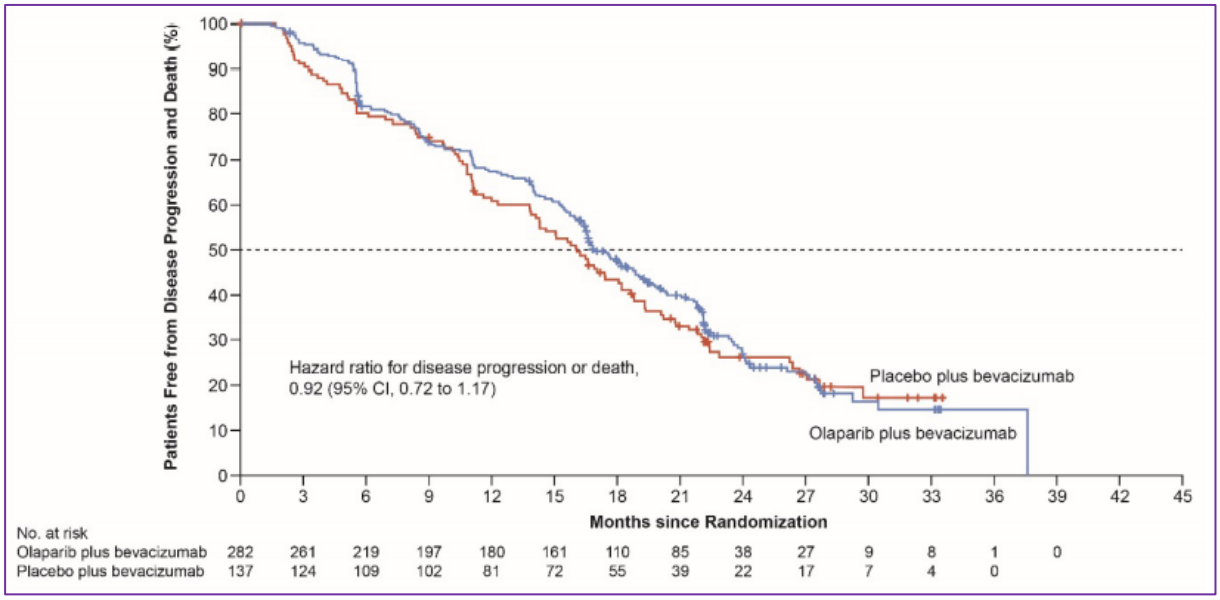
W przypadku pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 67% w porównaniu z podawaniem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w grupie kontrolnej (HR=0,33; 95% CI: 0,25; 0,45, wydłużenie mediany o 19,5 miesiąca). Podobnie w przypadku pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem i równoczesnym brakiem występowania mutacji *BRCA* stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 57% w porównaniu z podawaniem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w grupie kontrolnej (HR=0,43; 95% CI: 0,28; 0,66, wydłużenie mediany o 11,5 miesiąca). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka progresji choroby lub zgonu w subpopulacjach pacjentek z HRD-negatywnym nowotworem lub gdy status HRD był nieznany.



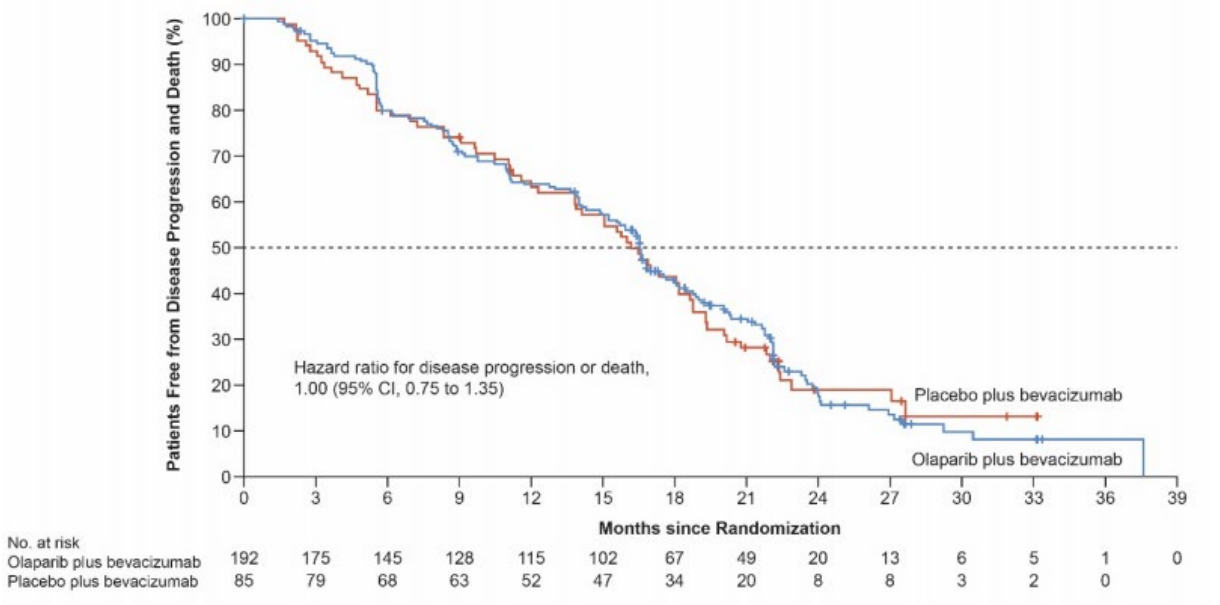
Wykres 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji, dla porównania schematu olaparyb+bewacyzumab vs placebo+bewacyzumab, w subpopulacji pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z HRD-dodatnim nowotworem [1].



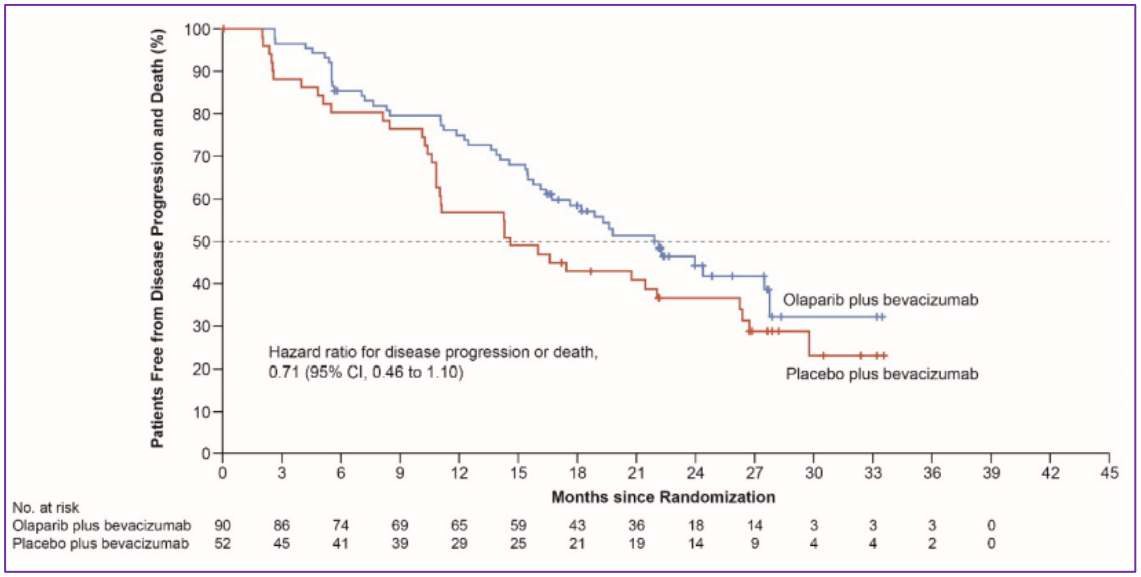
Wykres 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji, dla porównania schematu olaparyb+bewacyzumab vs placebo+bewacyzumab, w subpopulacji pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z HRD-dodatnim nowotworem przy równoczesnym braku mutacji genu *BRCA* [1].



Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji, dla porównania schematu olaparyb+bewacyzumab vs placebo+bewacyzumab, w subpopulacji pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z HRD-negatywnym lub nieznanym statusem HRD nowotworu [1].



Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji, dla porównania schematu olaparyb+bewacyzumab vs placebo+bewacyzumab, w subpopulacji pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z HRD-negatywnym nowotworem [1].



Wykres 5. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji, dla porównania schematu olaparyb+bewacyzumab vs placebo+bewacyzumab, w subpopulacji pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z nieznanym statusem HRD nowotworu [1].

Oszacowane na podstawie krzywych Kaplan-Meiera, odsetki chorych wolnych od progresji choroby lub zgonu po 24 miesiącach leczenia wynosiły:

- 27% w grupie badanej vs 26% w grupie kontrolnej, w subpopulacji pacjentek z HRD-negatywnym lub nieznanym statusem HRD nowotworu,
- 45% w grupie badanej vs 37% w grupie kontrolnej w subpopulacji pacjentek z nieznanym statusem HRD nowotworu,
- 18% w grupie badanej vs 19% w grupie kontrolnej w subpopulacji pacjentek z HRD-negatywnym nowotworem [1].

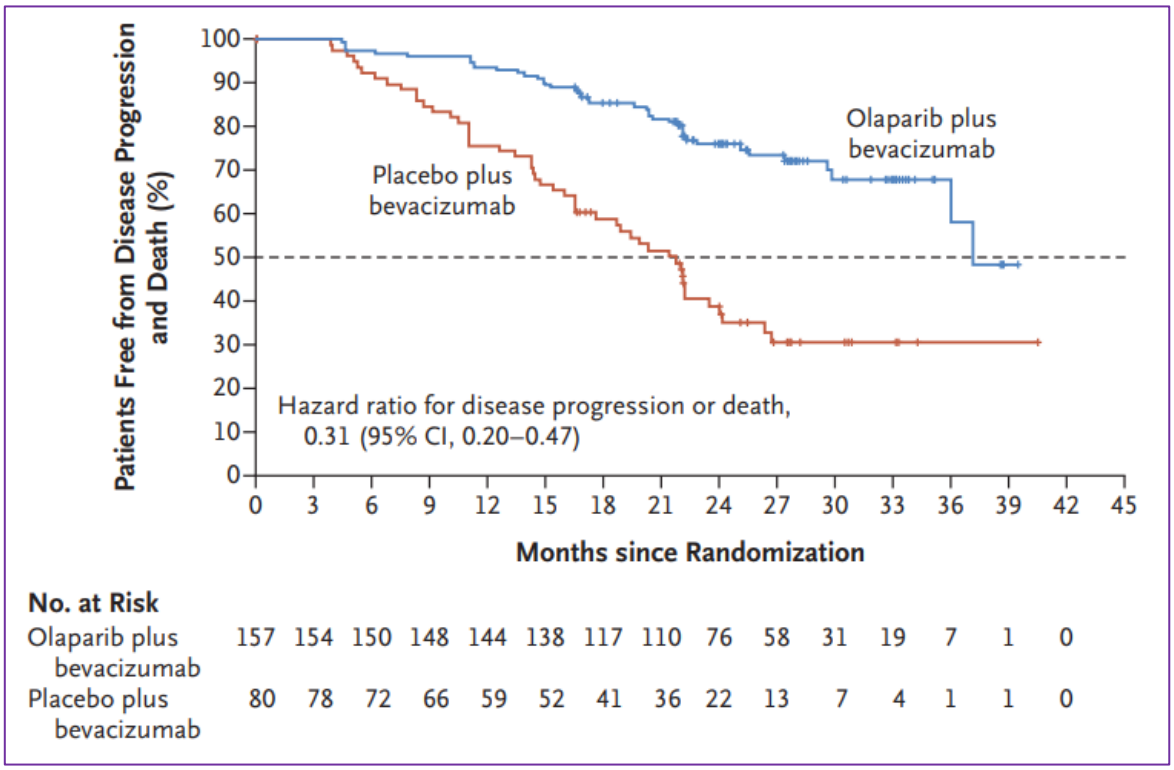
Występowanie mutacji *BRCA* zostało potwierdzone u 161/537 (30%) pacjentek z grupy badanej i u 80/269 (30%) pacjentek z grupy kontrolnej.

Tabela 19. Skuteczność kliniczna olaparybu + bewacyzumab względem placebo+bewacyzumab; czas przeżycia wolny od progresji choroby w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na obecność mutacji *BRCA* (mediana, [miesiące]); [1], [6], [9].

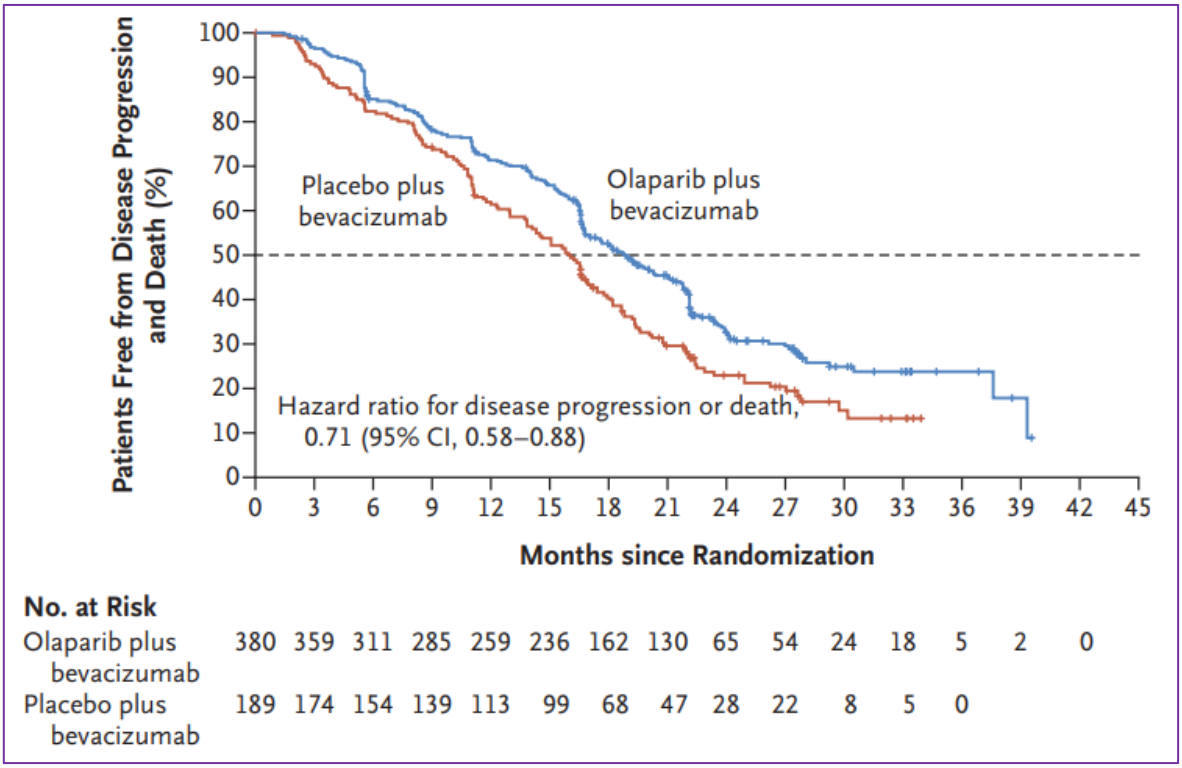
Punkt końcowy	Mutacja genu *BRCA*	Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab - mediana n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab - mediana n/N (%)	HR [95% CI]*	Różnica median [miesiące]^	Wartość p**
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	Obecna	37,2 41/157 (26%)	21,7 49/80 (61%)	0,31 [0,20; 0,47]	15,5	<0,05

* dane przedstawione w publikacji [1], [6], [9]. ^ obliczone/oszacowane na podstawie danych z referencji. **określone przez Autorów analizy w oparciu o przedziały ufności przedstawione w referencji.

W przypadku pacjentek, u których stwierdzono obecność mutacji *BRCA*, stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 69% w porównaniu z podawaniem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w grupie kontrolnej (HR=0,31; 95% CI: 0,20; 0,47, wydłużenie mediany o 15,5 miesiąca).



Wykres 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji w subpopulacji pacjentek z obecną mutacją genu *BRCA* [1].



Wykres 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji w subpopulacji pacjentek, u których nie stwierdzono występowania mutacji genu *BRCA* [1].

Dodatkowo w abstrakcie konferencyjnym [10] przedstawiono dane dotyczące PFS dla subpopulacji pacjentek z mutacją *BRCA* z wyróżnieniem konkretnego typu mutacji: *BRCA1* i *BRCA2*. Spośród 806 pacjentek poddanych randomizacji, u 160 (20%) chorych potwierdzono występowanie mutacji *BRCA1*, u 76 (9%) chorych mutacji *BRCA2*, u 1 pacjentki (<1%) stwierdzono obie mutacje genu *BRCA*. Mediana okresu obserwacji dla PFS wynosiła 24,1 miesiąca w przypadku pacjentek z mutacją *BRCA*1 i 27,4 miesiąca w przypadku pacjentek z mutacją *BRCA*2.

W momencie pierwotnej analizy danych (data odcięcia danych: marzec 2019) odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po 1 roku wynosił:

- 95% w grupie badanej (olaparyb + bewacyzumab) i 70% w grupie kontrolnej (placebo+bewacyzumab) w subpopulacji pacjentek z mutacją *BRCA1*,
- 89% w grupie badanej (olaparyb + bewacyzumab) vs 84% w grupie kontrolnej (placebo+bewacyzumab) w subpopulacji pacjentek z mutacją *BRCA2*.

Z kolei odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po 2 latach wynosił:

- 73% w grupie badanej (olaparyb + bewacyzumab) i 29% w grupie kontrolnej (placebo+bewacyzumab) w subpopulacji pacjentek z mutacją *BRCA1*,
- 84% w grupie badanej (olaparyb + bewacyzumab) vs 53% w grupie kontrolnej (placebo+bewacyzumab) w subpopulacji pacjentek z mutacją *BRCA2* [10].

Tabela 20. Skuteczność kliniczna olaparybu + bewacyzumab względem placebo+bewacyzumab; czas przeżycia wolny od progresji choroby w subpopulacjach z mutacją *BRCA1* lub *BRCA2* (mediana, [miesiące]); [10].

Punkt końcowy	Mutacja genu *BRCA*	Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab - mediana n/N	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab - mediana n/N	HR [95% CI]*	Różnica średnich [miesiące]^	Wartość p**
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	*BRCA1*	37,2* 33/11	19,4 32/49	**0,29 [0,176; 0,470]**	**17,8**	**<0,05**
	BRCA2	Nie osiągnięto 7/45	24,0 17/31	**0,23 [0,090; 0,541]**	**-**	**<0,05**

* dane przedstawione w publikacji [10]; niestabilność mediany z powodu brakujących zdarzeń; **określone przez Autorów analizy w oparciu o przedziały ufności przedstawione w referencji. ^ obliczone/oszacowane na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do placebo + bewacyzumab wiąże się z istotnym statystycznie (p<0,05) wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby zarówno w subpopulacji pacjentów z mutacją *BRCA1* (o 17,8 miesiąca) jak i *BRCA2* (w grupie badanej nie osiągnięto mediany przeżycia w czasie analizy danych).

W abstrakcie konferencyjnym [12] przedstawiono wyniki analizy eksploracyjnej dla czasu wolnego od progresji choroby w subpopulacjach pacjentek wyodrębnionych ze względu na obecność HRD oraz ryzyko progresji choroby. Do grupy wysokiego ryzyka (ang. *high risk*) klasyfikowano chore z guzem III stopnia zaawansowania wg FIGO i obecnością zmian resztkowych po cytoredukcji lub chore po chemioterapii neoadjuwantowej lub pacjentki z chorobą w stadium IV wg FIGO. Z kolei do grupy niskiego ryzyka zaliczano pacjentki, z guzem w III stopniu zaawansowania bez zmian resztkowych po cytoredukcji. Ogółem, spośród 806 zrandomizowanych pacjentek, 74% zaklasyfikowano do grupy wyższego ryzyka, a 26% do grupy niższego ryzyka nawrotu.

Mediana okresu obserwacji w grupie wyższego ryzyka wynosiła 22,4 miesiące, natomiast w grupie niższego ryzyka 23,8 miesięcy.

Tabela 21. Skuteczność kliniczna olaparybu + bewacyzumab względem placebo+bewacyzumab; czas przeżycia wolny od progresji choroby w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na występowanie zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej i ryzyko nawrotu choroby (mediana, [miesiące]); [12].

Punkt końcowy	Status HRD guza	Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab - mediana n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab - mediana n/N (%)	HR [95% CI]*	Różnica median [miesiące] ^	Wartość p**
Grupa wyższego ryzyka						
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	**Ogółem [niezależnie od statusu HRD]**	20,3 239/399 (59,9%)	14,7 154/196 (78,6%)	0,60 [0,49; 0,74]	**5,6**	**<0,05**
	Dodatni	36,0 77/177 (43,5%)	16,0 67/89 (75,3%)	0,39 [0,28; 0,54]	**20**	**<0,05**
	Negatywny/ nieznany	16,6 162/222 (73,0%)	13,9 87/107 (81,3%)	0,83 [0,64; 1,08]	2,7	>0,05
	***BRCA1/2* pozytywny**	36,0 37/109 (33,9%)	19,4 36/55 (65,5%)	0,37 [0,23; 0,59]	**16,6**	**<0,05**
Grupa niższego ryzyka						
Czas przeżycia wolny od progresji choroby	**Ogółem [niezależnie od statusu HRD]**	39,3 41/138 (29,7%)	22,9 40/73 (54,8%)	0,46 [0,30; 0,72]	**16,4**	**<0,05**
	Dodatni	Nie osiągnięto 10/78 (12,8%)	22,1 25/43 (58,1%)	0,15 [0,07; 0,30]	**-**	**<0,05**
	Negatywny/ nieznany	23,8 31/60 (51,7%)	22,9 15/30 (50,0%)	1,18 [0,65; 2,25]	0,9	>0,05
	***BRCA1/2* pozytywny**	Nie osiągnięto 4/48 (8,3%)	22,2 13/25 (52,0%)	0,11 [0,03; 0,31]	**-**	**<0,05**

* dane przedstawione w publikacji [12]; **wartości p oszacowane na podstawie przedstawionego w referencji 95% CI.^obliczone na podstawie danych z referencji.

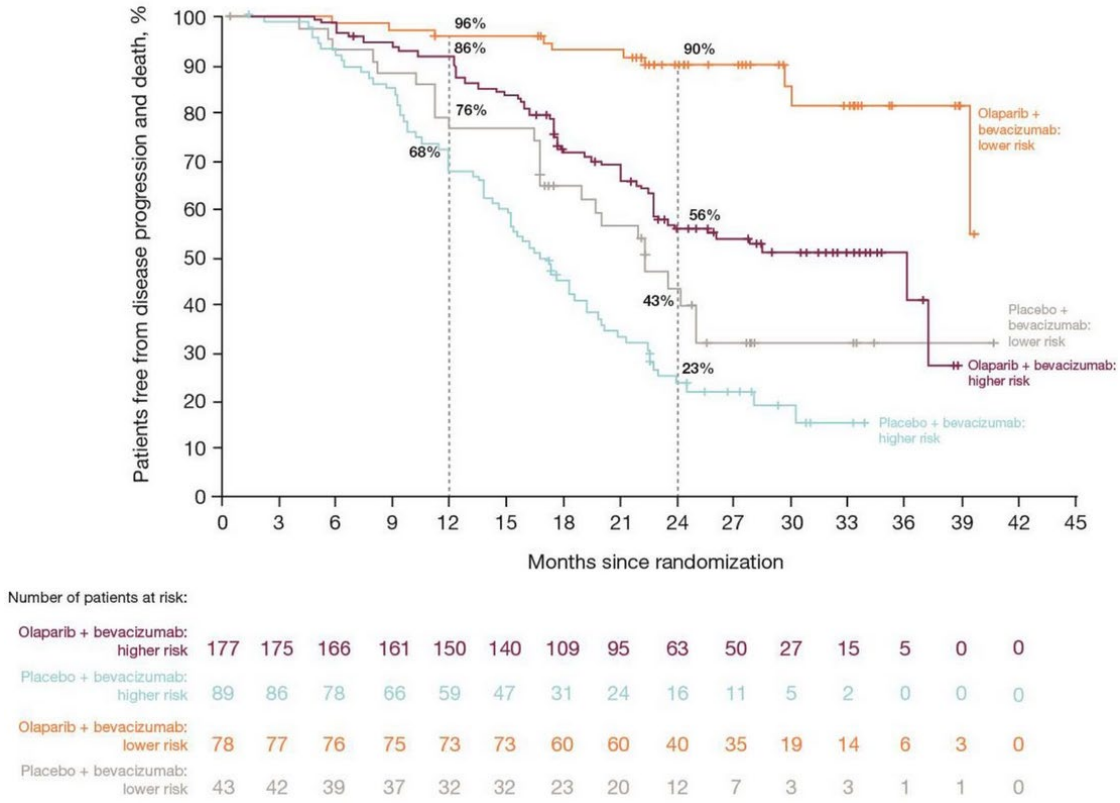
W przypadku pacjentek z wyższym ryzykiem nawrotu stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem wiąże się z istotną statystycznie (p<0,05) redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu:

- o 40% w porównaniu z podawaniem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w grupie kontrolnej, niezależnie od statusu HRD (HR=0,60; 95% CI: 0,49; 0,74, wydłużenie mediany o 5,6 miesiąca);
- o 61% w porównaniu z podawaniem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w grupie kontrolnej, w subpopulacji z nowotworem HRD-dodatnim (HR=0,39; 95% CI: 0,28; 0,54, wydłużenie mediany o 20 miesięcy);
- o 63% w porównaniu z podawaniem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w grupie kontrolnej, w subpopulacji z mutacjami *BRCA* (HR=0,37; 95% CI: 0,23; 0,59, wydłużenie mediany o 1,6 miesiąca).

Również w przypadku pacjentek z niższym ryzykiem nawrotu stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem wiąże się z istotną statystycznie (p<0,05) redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu:

- o 54% w porównaniu z podawaniem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w grupie kontrolnej, niezależnie od statusu HRD (HR=0,46; 95% CI: 0,30; 0,72, wydłużenie mediany o 16,4 miesiąca);
- o 85% w porównaniu z podawaniem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w grupie kontrolnej, w subpopulacji z nowotworem HRD-dodatnim (HR=0,15; 95% CI: 0,07; 0,30; w momencie analizy danych nie osiągnięto mediany w grupie badanej);
- o 89% w porównaniu z podawaniem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w grupie kontrolnej, w subpopulacji z mutacjami *BRCA* (HR=0,11; 95% CI: 0,03; 0,31; w momencie analizy danych nie osiągnięto mediany w grupie badanej).

Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby pomiędzy grupą badaną a kontrolną, zarówno u pacjentek z wyższym jak i niższym ryzykiem nawrotu, w subpopulacji z nowotworem HRD-negatywnym/u których status HRD był nieznany.



Wykres 8. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji, dla porównania schematu olaparyb+bewacyzumab vs placebo+bewacyzumab, w subpopulacjach pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej wyodrębnionych ze względu na ryzyko nawrotu (wyższe [higher] vs niższe [lower]) oraz status HRD nowotworu [12].

W abstrakcie konferencyjnym [13] przedstawiono dane odnoszące się do przeżycia wolnego od progresji choroby (zbierane do marca 2019 roku), w grupie pacjentek z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (HRD) z zależności od stadium zaawansowania nowotworu wg FIGO (III vs IV).

Spośród 806 pacjentek poddanych randomizacji, 387 (48%) miało HRD; w podgrupie tej 272/387 (70%) pacjentek miało guza w III stadium zaawansowania a 115/387 (30%) w IV stadium. W obrębie pacjentek z HRD i stadium III, 172 (63%) przeszło operację cytoredukcyjną przed chemioterapią (51/172 [30%] miało pozostawione zmiany resztkowe) a 90 (33%) operację odroczoną (19/90 [21%] miało pozostawione zmiany resztkowe). Spośród chorych z HRD i stadium IV, 52 (45%) przeszło operację cytoredukcyjną przed chemioterapią (34/52 [65%] miało pozostawione zmiany resztkowe) a 55 (48%) operacje odroczoną (18/55 [33%] miało pozostawione zmiany resztkowe). Mediana okresu obserwacji pod katem PFS wynosiła w subpopulacji w III stadium 24,8 miesiąca i 24 miesiące w subpopulacji w IV stadium [13].

Tabela 22. Skuteczność kliniczna olaparybu + bewacyzumab względem placebo+bewacyzumab; czas przeżycia wolny od progresji choroby w subpopulacji z HRD, w zależności od stadium choroby wg FIGO (mediana, 95% CI, [miesiące]); [13].

Punkt końcowy	Stadium choroby wg FIGO	Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab - mediana	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab - mediana	HR [95% CI]*	Różnica median [miesiące] ^	Wartość p**
Przeżycie wolne od progresji choroby	**III**	39,3 [36,0; nie oszacowano] N=182	19,9 [17,7; 23,4] N=90	0,32 [0,22; 0,47]	**19,4**	**<0,05**
	IV	25,1 [22,0; 37,2] N=73	12,8 [10,4; 15,8] N=42	0,32 [0,20; 0,52]	**12,3**	**<0,05**

* dane przedstawione w publikacji [13]; **wartości p oszacowane na podstawie przedstawionego w referencji 95% CI. ^obliczone na podstawie danych z referencji.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem wiąże się z istotną statystycznie (p<0,05) redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu:

- o 68% w porównaniu z podawaniem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w grupie kontrolnej, w subpopulacji pacjentek z HRD i chorobą w stadium III wg FIGO (HR=0,32; 95% CI: 0,22; 0,47, wydłużenie mediany o 19,4 miesiąca);
- o 68% w porównaniu z podawaniem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w grupie kontrolnej, w subpopulacji pacjentek z HRD i chorobą w stadium IV wg FIGO (HR=0,32; 95% CI: 0,20; 0,52, wydłużenie mediany o 12,3 miesiąca).

Czas przeżycia do drugiej progresji choroby (PFS2)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące czasu przeżycia do drugiej progresji choroby w subpopulacjach pacjentek wyodrębnionych ze względu na występowanie zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej, dane zebrano podczas drugiego odcięcia danych w marcu 2020 roku (dojrzałość danych: 39,2%) [7], [4].

Tabela 23. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); subpopulacje wyodrębnione ze względu na występowanie HRD; [7], [4] analiza końcowa (data odcięcia danych: marzec 2020 roku).

Punkt końcowy		Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab – mediana n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab – mediana n/N (%)	HR [95% CI]*	Różnica median [miesiące]&	Wartość p
Czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu	Subpopulacja z HRD-dodatnim nowotworem#	50,3^ 85/255 (33%)	35,3 70/132 (53%)	0,56 [0,41; 0,77]	**15**	**<0,05** *
	Subpopulacja z HRD-dodatnim nowotworem bez obecności mutacji t*BRCA*m	50,3^ 41/97 (42%)	30,1 33/55 (60%)	0,60 [0,38; 0,96]	**20,2**	**<0,05** *
	Subpopulacja z HRD-negatywnym nowotworem	24,4 127/192 (66%)	26,4 61/85 (72%)	1,04 [0,77; 1,42]	-2	>0,05**
	Subpopulacja z nieznanym statusem HRD nowotworu	34,0 48/90 (53%)	30,1 33/52 (63%)	0,85 [0,55; 1,33]	3,9	>0,05**

* dane przedstawione w publikacji [7]; ^niestabilność z powodu brakujących zdarzeń; **oszacowane przez Autorów analizy na podstawie przedziałów ufności dla wartości HR; #definiowanym jako obecność mutacji t*BRCA*m i/lub niestabilności genomu. & obliczone na podstawie danych z referencji.

Końcowa analiza w zakresie PFS2 (data odcięcia danych: 22 marca 2020 roku) wykazała, że leczenie olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem wiązało się z istotnie klinicznie i statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia drugiej progresji choroby lub zgonu o 44% (HR=0,56; 95% CI: 0,41; 0,77; p<0,05, wydłużenie mediany o 15 miesięcy) w subpopulacji pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem. Istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia do momentu wystąpienia drugiej progresji choroby lub zgonu u pacjentek leczonych olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do grupy kontrolnej (placebo+bewacyzumab) raportowano również w przypadku subpopulacji pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem bez równoczesnej obecności mutacji *BRCA* (wydłużenie mediany o 20,2 miesiąca). Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami stwierdzono natomiast w przypadku subpopulacji pacjentek z HRD-negatywnym nowotworem lub w przypadku których status HRD nowotworu był nieznany [7].

W abstrakcie konferencyjnym [13] przedstawiono dane odnoszące się do czasu przeżycia do drugiej progresji choroby (zbierane do marca 2020 roku), w grupie pacjentek z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (HRD) z zależności od stadium zaawansowania nowotworu wg FIGO (III vs IV).

Tabela 24. Skuteczność kliniczna olaparybu + bewacyzumab względem placebo+bewacyzumab; czas przeżycia do drugiej progresji choroby w subpopulacji z HRD, w zależności od stadium choroby wg FIGO (mediana, 95% CI, [miesiące]); [13].

Punkt końcowy	Stadium choroby wg FIGO	Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab - mediana	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab - mediana	HR [95% CI]*	Różnica median [miesiące] ^	Wartość p**
Przeżycie do drugiej progresji choroby lub zgonu	**III**	Nie oszacowano [50,3; nie oszacowano] N=182	43,0 [35,3; nie oszacowano] N=90	0,57 [0,38; 0,87]	**-**	**<0,05**
	IV	37,8 [29,7; nie oszacowano] N=73	25,6 [22,6; 35,2] N=42	0,56 [0,35; 0,91]	**12,2**	**<0,05**

* dane przedstawione w publikacji [13]; **wartości p oszacowane na podstawie przedstawionego w referencji 95% CI. ^obliczone na podstawie danych z referencji.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem wiąże się z istotną statystycznie (p<0,05) redukcją ryzyka drugiej progresji choroby lub zgonu:

- o 43% w porównaniu z podawaniem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w grupie kontrolnej, w subpopulacji pacjentek z HRD i chorobą w stadium III wg FIGO (HR=0,57; 95% CI: 0,38; 0,87; w momencie analizy danych mediana nie została osiągnięta w grupie badanej);
- o 44% w porównaniu z podawaniem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w grupie kontrolnej, w subpopulacji pacjentek z HRD i chorobą w stadium IV wg FIGO (HR=0,56; 95% CI: 0,35; 0,91; wydłużenie mediany o 12,2 miesiąca).

W tabeli poniżej przedstawiono dane z końcowej analizy w zakresie PFS2 (data odcięcia danych: marzec 2020 roku), w oparciu o dane z abstraktu konferencyjnego [7], [14].

Tabela 25. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); [7], [14], analiza końcowa (data odcięcia danych: marzec 2020 roku).

Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab – mediana n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab – mediana n/N (%)	HR [95% CI]*	Różnica median [miesiące]^	Wartość p
Czas przeżycia do drugiej progresji choroby lub zgonu, subpopulacja z obecną mutacją *BRCA*	Nie osiągnięto 41/157 (26%)	45,0 36/80 (45%)	**0,53 [0,34; 0,83]**	**-**	**<0,05****

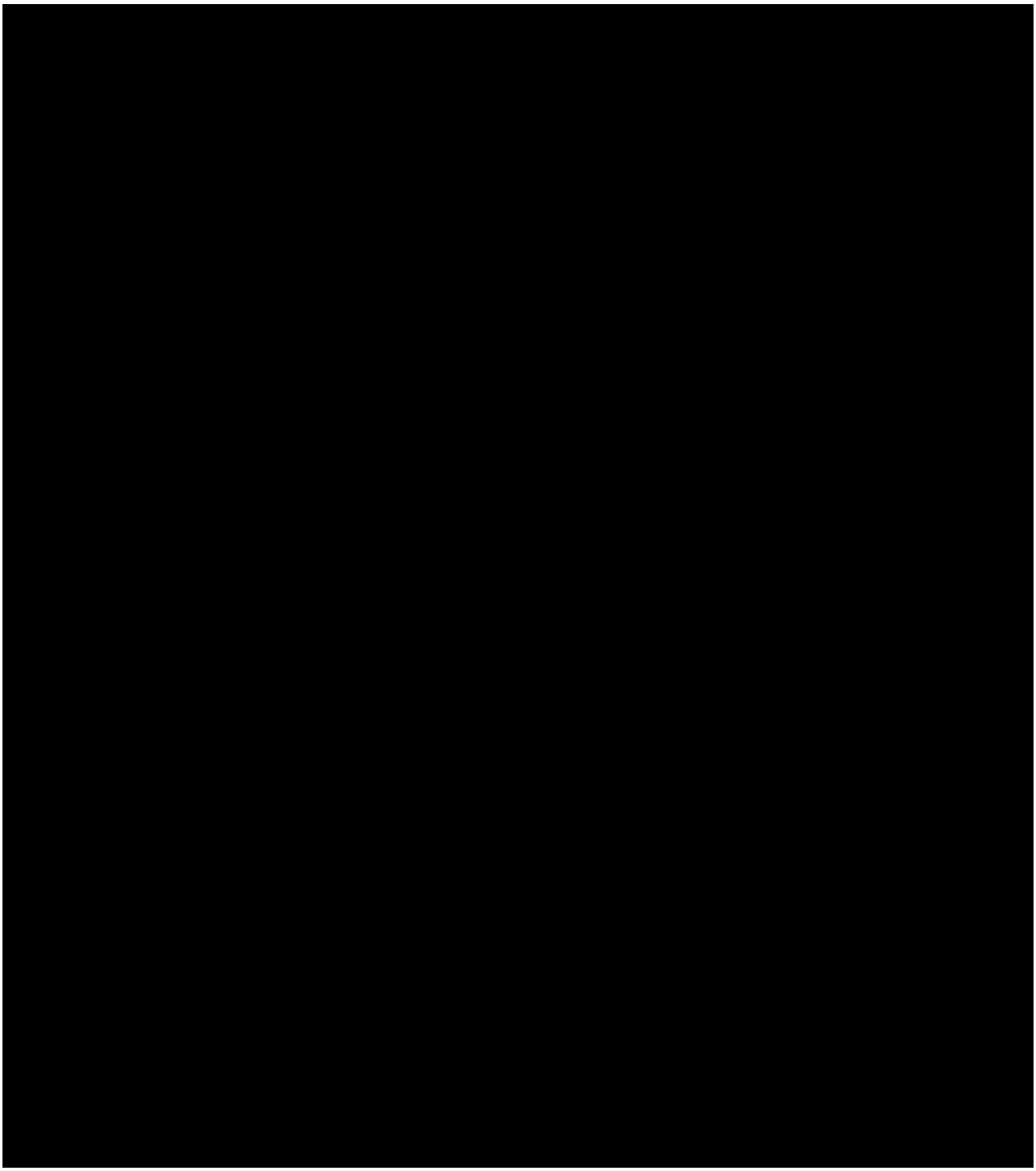
* dane przedstawione w publikacji [7]; ^wartości obliczone na podstawie danych z referencji;**oszacowane przez Autorów analizy na podstawie przedziałów ufności dla wartości HR.

Istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia do momentu wystąpienia drugiej progresji choroby lub zgonu u pacjentek leczonych olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do grupy kontrolnej (placebo+bewacyzumab) raportowano w przypadku subpopulacji pacjentek z obecną mutacją *BRCA* [7].

Przeżycie całkowite

[redacted]

Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST)



Czas do przerwania leczenia lub zgonu

Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki dotyczące obiektywnej odpowiedzi na leczenie dla subpopulacji pacjentów z HRD-dodatnim nowotworem oraz w subpopulacji pacjentów z mutacjami BRCA, w oparciu o dane pochodzące z abstraktu konferencyjnego [8].

Tabela 30. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie; n; (%); subpopulacja pacjentów z HRD-dodatnim nowotworem (dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego [8], [4]).

Punkt końcowy		Subpopulacja z HRD-dodatnim nowotworem	
		Grupa badana N=255	Grupa kontrolna N=132
Pacjenci, u których stwierdzono występowanie objawów choroby (obecność zmian docelowych i/lub zmian niebędących zmianami docelowymi) przed rozpoczęciem udziału w badaniu – N		49	32
Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST – n(%)	CR	21 (43%)	7 (22%)
	RB [95%CI]; wartość p**	1,96 [0,99; 4,13] p>0,05	
	PR	5 (10%)	3 (9%)
	RB [95%CI]; wartość p**	1,09 [0,31; 3,94] p>0,05	
	SD	20 (41%)	18 (56%)
	RB [95%CI]; wartość p**	0,73 [0,46; 1,16] p>0,05	
Najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST – n(%)		26 (53%)	10 (31%)

Punkt końcowy	Subpopulacja z HRD-dodatnim nowotworem	
	Grupa badana N=255	Grupa kontrolna N=132
RB [95%CI]; wartość p**	1,70 [0,99; 3,11] p>0,05	
Pacjenci z poziomem CA-125 co najmniej dwukrotnie powyżej górnej granicy normy przed rozpoczęciem badania - N	**10**	**8**
Obiektywna odpowiedź na leczenie na podstawie poziomu CA-125	7 (70%)	5 (63%)
RB [95%CI]; wartość p**	1,12 [0,56; 2,45] p>0,05	
Ogólna populacja poddana ocenie odpowiedzi na leczenie*	**51**	**35**
Obiektywna odpowiedź na leczenie przeprowadzona według kryteriów RECIST i/lub na podstawie wyniku pomiaru poziomu CA-125	32 (63%)	14 (40%)
RB [95%CI]; wartość p**	**1,57 [1,02; 2,55] p<0,05 NNT=5 [3; 87]**	

Grupa badana: olaparyb + bewacyzumab; grupa kontrolna: placebo + bewacyzumab; *pacjenci, u których występowały objawy choroby (obecność zmian docelowych i/lub zmian niebędących zmianami docelowymi i/lub poziom CA-125 co najmniej dwu krotnie powyżej górnej granicy normy, w chwili rozpoczynania udziału w badaniu), ocenę obiektywnej odpowiedzi na leczenie przeprowadzono zgodnie z kryteriami GCIG (ang. *The Gynecological Cancer Intergroup*); **wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z referencji; CR-całkowita odpowiedź; PR-częściowa odpowiedź; SD- stabilna choroba

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do grupy kontrolnej (placebo + bewacyzumab) wiązało się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą szansą uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie ocenionej według kryteriów RECIST i/lub na podstawie wyniku pomiaru poziomu CA-125 w subpopulacji pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem (parametr NNT=5 [95% CI: 3, 87]) [8].

Natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie:

- odsetka pacjentek, które uzyskały całkowitą odpowiedź na leczenie, częściową odpowiedź na leczenie, stabilizację choroby, ocenianą wg kryteriów RECIST,
- odsetka pacjentek, które uzyskały najlepsza obiektywną odpowiedź na leczenie (całkowita odpowiedź na leczenie + częściowa odpowiedź na leczenie) wg kryteriów RECIST,
- odsetka pacjentek, które uzyskały obiektywną odpowiedź na leczenie ocenianą na podstawie poziomu CA-125.

Tabela 31. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie; n (%); subpopulacja pacjentów, u których stwierdzono obecność mutacji *BRCA*m (dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego [8]).

Punkt końcowy	Subpopulacja z obecną mutacją *BRCA*m	
	Grupa badana N=157	Grupa kontrolna N=80
Pacjenci, u których stwierdzono występowanie objawów choroby (obecność zmian docelowych i/lub zmian niebędących	**28**	**19**

Punkt końcowy		Subpopulacja z obecną mutacją *BRCA*m	
		Grupa badana N=157	**Grupa kontrolna N=80**
zmianami docelowymi) przed rozpoczęciem udziału w badaniu – N			
Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST – n(%)	**CR**	16 (57%)	5 (36%)
	RB [95%CI]; wartość p	**2,17 [1,04; 5,08] p<0,05 NNT=4 [2; 64]^**	
	PR	2 (7%)	3 (16%)
	RB [95%CI]; wartość p	0,45 [0,10; 2,11] p>0,05^	
	SD	7 (25%)	9 (47%)
	RB [95%CI]; wartość p	0,53 [0,24; 1,16] p>0,05^	
Najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST – n(%)		18 (64%)	8 (42%)
RB [95%CI]; wartość p		1,53 [0,89; 2,91] p>0,05^	
Pacjenci z poziomem CA-125 co najmniej dwukrotnie powyżej górnej granicy normy przed rozpoczęciem badania - N		**6**	**5**
Obiektywna odpowiedź na leczenie na podstawie poziomu CA-125		5 (83%)	3 (60%)
RB [95%CI]; wartość p		1,39 [0,62; 3,75] p>0,05^	
Ogólna populacja poddania ocenie odpowiedzi na leczenie*		**29**	**20**
Obiektywna odpowiedź na leczenie przeprowadzona według kryteriów RECIST i/lub na podstawie wyniku pomiaru poziomu CA-125		23 (79%)	10 (50%)
RB [95%CI]; wartość p		**1,59 [1,04; 2,72] p<0,05 NNT=4 [2; 44] ^**	

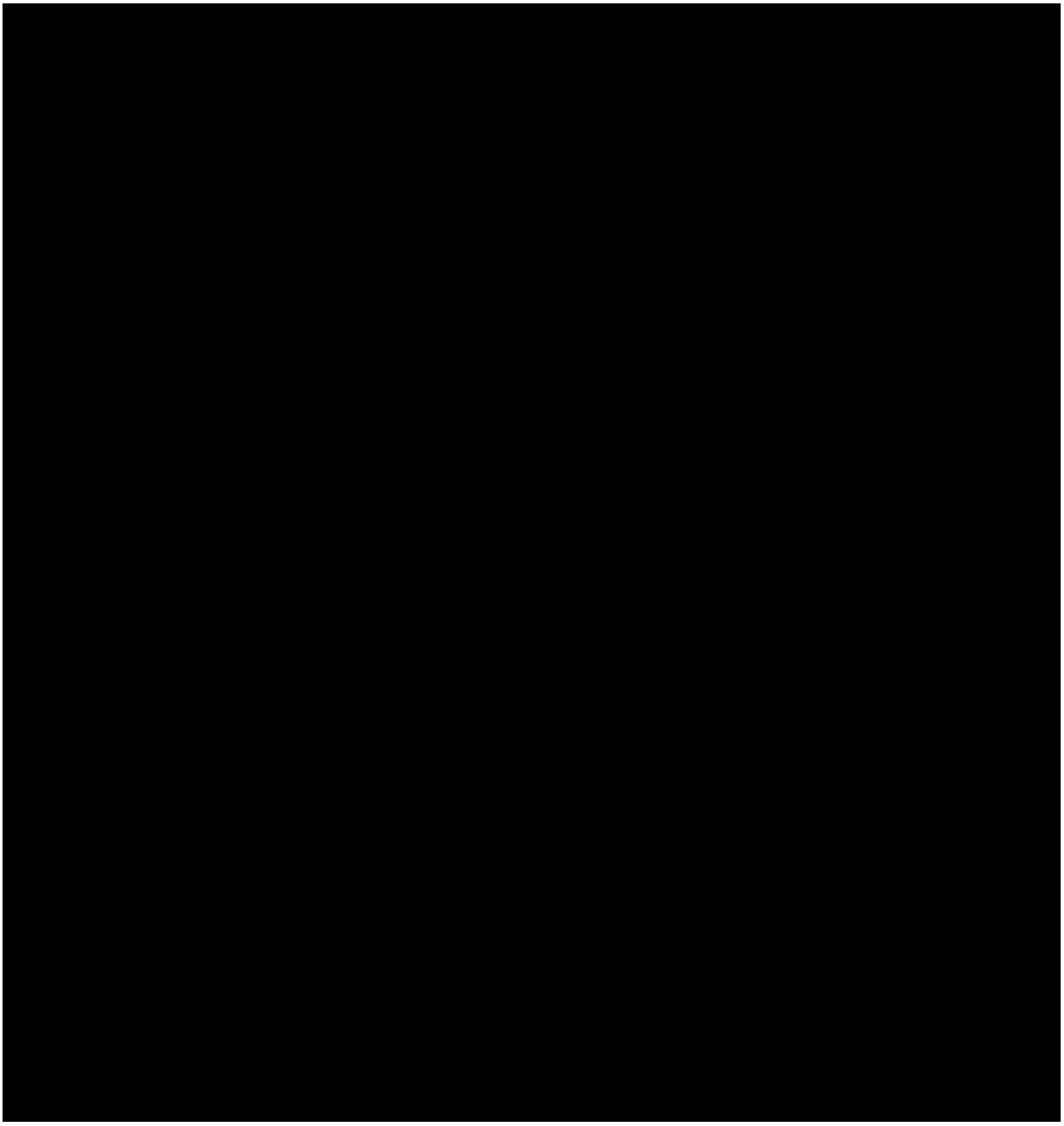
Grupa badana: olaparyb + bewacyzumab; grupa kontrolna: placebo + bewacyzumab; *pacjenci, u których występowały objawy choroby (obecność zmian docelowych i/lub zmian niebędących zmianami docelowymi i/lub poziom CA-125 co najmniej dwukrotnie powyżej górnej granicy normy, w chwili rozpoczynania udziału w badaniu), ocenę obiektywnej odpowiedzi na leczenie przeprowadzono zgodnie z kryteriami GCIG (ang. *The Gynecological Cancer Intergroup*); ^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie dostępnych danych; CR-całkowita odpowiedź; PR-częściowa odpowiedź; SD- stabilna choroba.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy analizowanymi grupami w populacji ITT. Natomiast stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do grupy kontrolnej (placebo + bewacyzumab) wiązało się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą szansą uzyskania:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie ocenianej według kryteriów RECIST w subpopulacji pacjentek z obecną mutacją *BRCA* (parametr NNT=4 [95% CI: 2;64]);
- obiektywnej odpowiedzi na leczenie ocenionej według kryteriów RECIST i/lub na podstawie wyniku pomiaru poziomu CA-125 w subpopulacji pacjentek z obecną mutacją *BRCA* (parametr NNT=4 [95%CI: 2; 44]) [8].

Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie pozostałych parametrów odpowiedzi na leczenie.

5.3. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W SKOJARZENIU Z BEWACYZUMABEM W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDŹ (CAŁKOWITĄ LUB CZĘŚCIOWĄ) NA CHEMIOTERAPIĘ PIERWSZEGO RZUTU OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY I BEWACYZUMABIE W SUBPOPULACJACH WYODRĘBNIONYCH ZE WZGLĘDU NA OBECNOŚĆ HRD



[redacted]

W publikacjach referencyjnych dotyczących badania PAOLA-1 [1]-[14], nie przedstawiono szczegółowych danych z zakresu bezpieczeństwa stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem, w subpopulacji pacjentów z HRD-dodatnim nowotworem, jak i w przypadku pozostałych subpopulacji pacjentów wyodrębnionych ze względu na występowanie lub nie zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej. Niemniej jednak można oczekiwać, że profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji będzie analogiczny względem populacji ogólnej pacjentek uczestniczących w badaniu (tj. niezależnie od statusu HRD), które to wyniki są przestawione w rozdziale 5.5.

5.4. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W SKOJARZENIU Z BEWACYZUMABEM W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDŹ (CAŁKOWITĄ LUB CZĘŚCIOWĄ LUB NED) NA CHEMIOTERAPIĘ PIERWSZEGO RZUTU OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY I BEWACYZUMABIE

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki dla populacji ITT, tj. wszystkich pacjentek uczestniczących w badaniu PAOLA-1, niezależnie od statusu HRD.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego (przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badaczy; ang. *progression-free survival;* PFS) została przeprowadzona gdy u 474 z 806 pacjentek doszło do progresji choroby lub zgonu (dojrzałość danych wynosiła 59%; data odcięcia danych: 22 marca 2019 roku).

Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 22,7 miesiąca (zakres od 18,0 do 27,7 miesiąca) w grupie badanej (olaparyb + bewacyzumab) i 24,0 miesiące (zakres od 18,7 do 27,7 miesiąca) w grupie kontrolnej (placebo + bewacyzumab). Dla obu grup mediana okresu obserwacji wynosiła 22,9 miesiąca.

Określone na podstawie krzywych Kaplana-Meiera odsetki pacjentek wolnych od progresji choroby lub zgonu wynosiły w:

- 6 miesiącu: 89% vs 85% odpowiednio w grupie leczonej olaparybem oraz w grupie otrzymującej placebo [3],
- 12 miesiącu: 78% vs 66%,
- 18 miesiącu: 62% vs 46%;
- 24 miesiącu 46% vs 28% [1], [3].

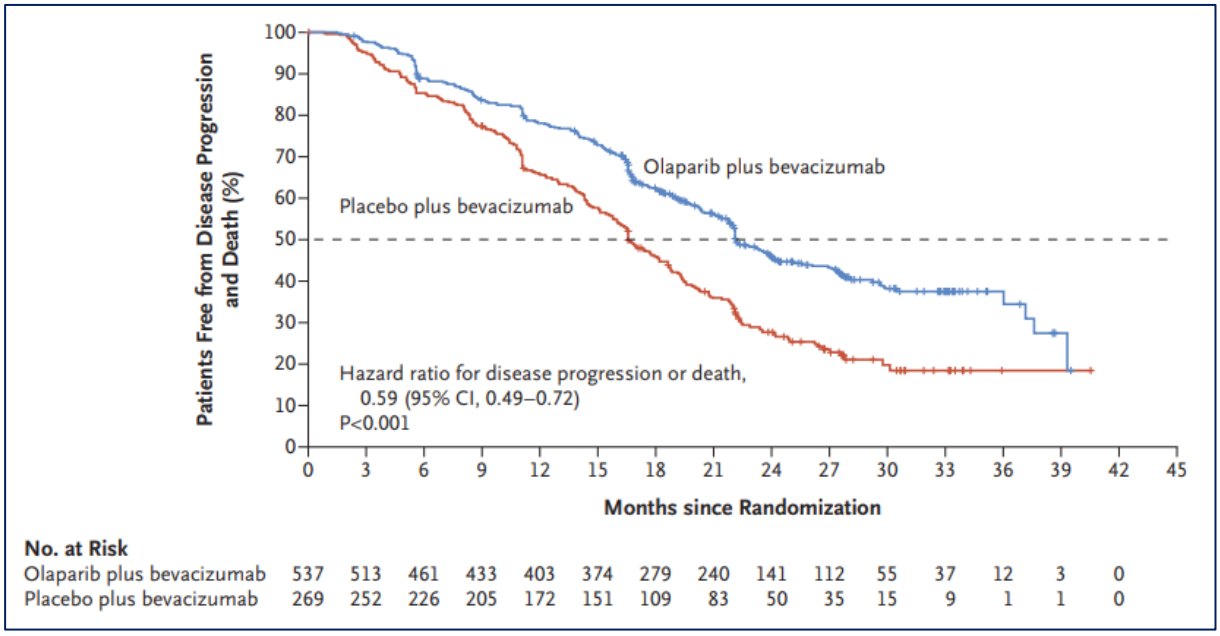
Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji od zakończenia chemioterapii w grupie badanej wynosiła 22,1 miesiąca, a w grupie kontrolnej 16,6 miesiąca, w analizowanym okresie obserwacji (mediana: 22,9 miesięcy) [1]. Wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w przypadku stosowania olaparybu wyniosło 5,5 miesiąca.

Tabela 33. Skuteczność kliniczna olaparybu + bewacyzumab względem placebo+bewacyzumab; czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie badaczy (mediana, 95% CI [miesiące]) [1], [3], [6], [9].

Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab N=537	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=269	HR [95% CI]*	Różnica median [miesiące] ^	Wartość p*	NNT [95% CI]**
Czas przeżycia wolny od progresji choroby – ocena badaczy	22,1 [21,8; 24,1]	16,6 [15,4; 18,6]	0,59 [0,49; 0,72]	**5,5**	**<0,001**	**6 [4; 8]**

* dane przedstawione w publikacji [1], [3], [6], [9]. **Parametr NNT obliczono na podstawie liczby zdarzeń (progresja lub zgon) w grupie badanej i grupie kontrolnej, wynoszącej odpowiednio: 280 (52%) oraz 194 (72%) dla analizowanego okresu obserwacji (*data cutoff* – 22 marca 2019 r.). ^obliczone na podstawie danych z referencji.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym po 1. linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu o 41% w porównaniu z podawaniem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w grupie kontrolnej (HR=0,59; 95% CI: 0,49; 0,72; p<0,001; wydłużenie mediany o 5,5 miesiąca).
Parametr NNT wyniósł 6 [95% CI: 4; 8], co oznacza, że podawanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem zamiast placebo + bewacyzumab sześciu pacjentkom wiąże się z brakiem progresji choroby lub zgonu u jednej chorej w tej grupie w analizowanym okresie obserwacji (mediana: 22,9 miesięcy).

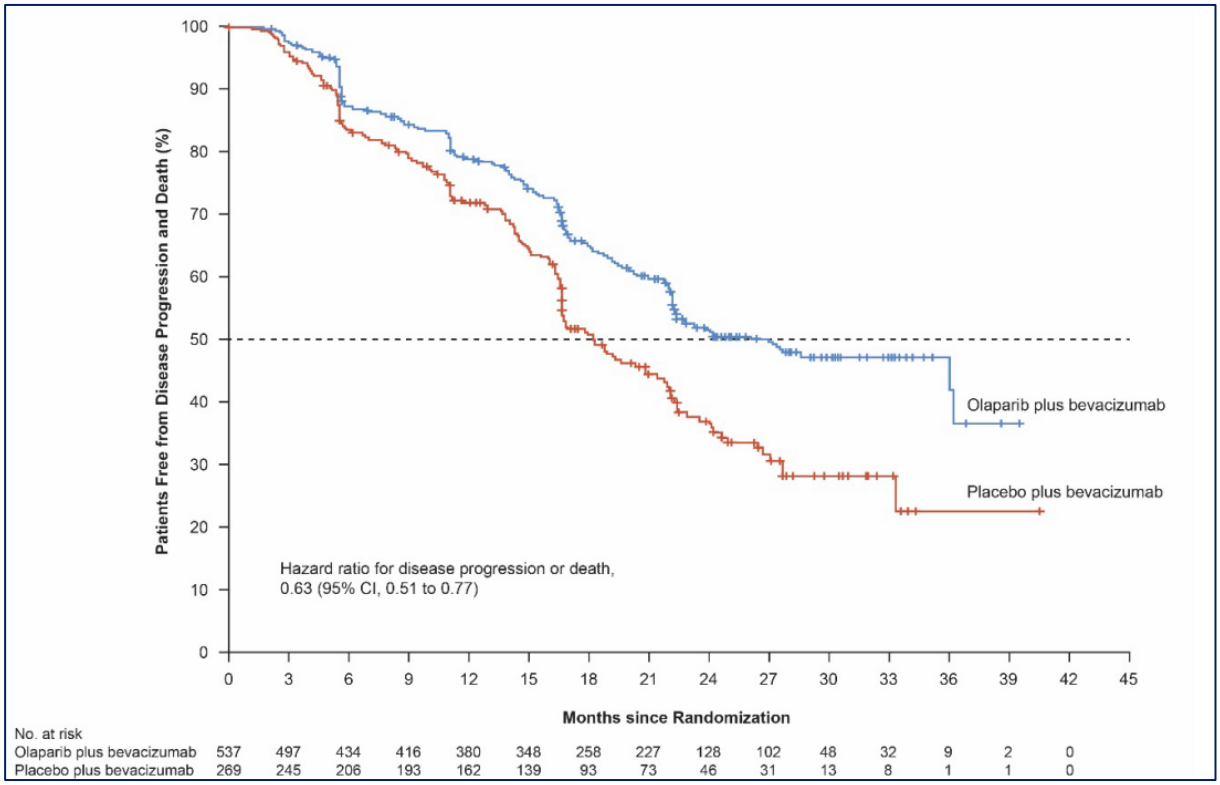


Wykres 9. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej pacjentek uczestniczących w badaniu PAOLA-1 – ocena badaczy [1].

Ogółem, nie odnotowano progresji choroby u 48% pacjentów z grupy stosującej olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz u 28% pacjentów przyjmujących placebo + bewacyzumab, w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące. **Analiza przeprowadzona przez autorów niniejszego opracowania w oparciu o dostępne dane dychotomiczne wykazała, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do placebo z bewacyzumabem wiąże się z występowaniem progresji lub zgonu u istotnie statystycznie mniejszego odsetka pacjentów (RR=0,72; 95% CI: 0,65; 0,81; p<0,05) w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące.**

Analizy wrażliwości dla parametru PFS

Wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji (PFS) przeprowadzonej centralnie w sposób zamaskowany przez niezależną komisję były zbieżne z wynikami opracowanymi przez badaczy wskazującymi na istotną korzyść kliniczną w wyniku terapii olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem. Mediana PFS w grupie pacjentek poddanych terapii olaparybem + bewacyzumabem wynosiła 26,1 miesiąca, a w grupie kontrolnej 18,3 miesiąca (HR=0,63; 95% CI: 0,51; 0,77). Oszacowane na podstawie krzywych Kaplan-Meiera, odsetki chorych wolnych od progresji choroby lub zgonu wynosiły odpowiednio: 79% vs 72% w 12. miesiącu; 65% vs 51% w 18. miesiącu oraz 51% vs 37% w 24 miesiącu [1].



Wykres 10. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej pacjentek uczestniczących w badaniu PAOLA-1 – centralna ocena niezależnej komisji [1].

Również wyniki pozostałych przeprowadzonych analiz wrażliwości dla PFS były zgodne z wynikami dotyczącymi PFS w ocenie badaczy [3]. Szczegółowe wyniki poszczególnych analiz wrażliwości dla PFS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; analizy wrażliwości dla czasu przeżycia wolny od progresji choroby, mediana (miesiąca) [1], [3].

Analizy wrażliwości dla PFS	Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji [miesiące]		HR [95% CI]*	Różnica median [miesiące]&	Wartość p*
	Olaparyb N=537	Placebo N=269			
PFS w ocenie centralnej niezależnej komisji	26,1	18,3	0,63 [0,51; 0,77]	7,8	<0,0001
[redacted]					

Analizy wrażliwości dla PFS	Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji [miesiące]		HR [95% CI]*	Różnica median [miesiące]&	Wartość p*
	Olaparyb N=537	Placebo N=269			
[redacted]					

* dane przedstawione w publikacji [3]. ^ ocena centralnej, niezależnej komisji. & obliczone na podstawie danych z referencji.

Analiza parametru PFS w podgrupach

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji w pozostałych wyodrębnionych subpopulacjach pacjentek włączonych bo badania.

Tabela 35. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; wystąpienie progresji choroby lub zgonu w zależności od wyjściowych (ang. *baseline*) cech demograficznych i klinicznych; n/N (%) [1].

Subpopulacje pacjentów		Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab	Grupa kontrolna Placebo +bewacyzumab	HR [95% CI]*	Wartość p**
Odpowiedź na leczenie I rzutu w momencie screeningu do badania	**Brak objawów choroby z całkowitą resekcją w ramach pierwotnej cytoredukcji**	49/158 (31%)	46/83 (55%)	**0,46 [0,31; 0,69]**	**<0,05**
	Brak objawów choroby lub całkowita odpowiedź na leczenie z całkowitą resekcją w ramach odroczonej cytoredukcji	80/158 (51%)	56/75 (75%)	**0,57 [0,41; 0,81]**	**<0,05**
	Brak objawów choroby lub całkowita odpowiedź na leczenie z niepełną resekcją lub brak operacji cytoredukcyjnej	44/79 (56%)	32/36 (89%)	**0,36 [0,23; 0,58]**	**<0,05**
	Częściowa odpowiedź na leczenie	101/134 (75%)	58/73 (79%)	0,85 [0,61; 1,18]	>0,05
Wyjściowy poziom antygenu CA-125	**≤górnego poziomu normy**	220/463 (48%)	163/234 (70%)	**0,55 [0,45; 0,68]**	**<0,05**
	> górnego poziomu normy	60/74 (81%)	30/34 (88%)	0,72 [0,47; 1,13]	>0,05
Wiek	**<65 lat**	171/332 (52%)	126/182 (69%)	**0,61 [0,49; 0,77]**	**<0,05**

Subpopulacje pacjentów		Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab	Grupa kontrolna Placebo +bewacyzumab	HR [95% CI]*	Wartość p**
	≥65 lat	109/205 (53%)	68/87 (78%)	**0,55 [0,41; 0,75]**	**<0,05**
Stopień zaawansowania według FIGO w czasie pierwotnej diagnozy	**III**	184/378 (49%)	125/186 (67%)	**0,64 [0,51; 0,80]**	**<0,05**
	IV	96/159 (60%)	69/83 (83%)	**0,49 [0,36; 0,67]**	**<0,05**
Stan sprawności wg ECOG	**0**	193/378 (51%)	132/189 (70%)	**0,63 [0,50; 0,78]**	**<0,05**
	1	85/153 (56%)	61/76 (80%)	**0,51 [0,37; 0,71]**	**<0,05**
Cytoredukcja	**Zabieg cytoredukcji i brak makroskopowej choroby resztkowej po zabiegu**	135/323 (42%)	104/160 (65%)	**0,54 [0,42; 0,71]**	**<0,05**
	Zabieg cytoredukcji i obecna makroskopowa choroba resztkowa po zabiegu	113/176 (64%)	71/88 (81%)	**0,63 [0,47; 0,85]**	**<0,05**
	Brak operacji cytoredukcyjnej	32/38 (84%)	19/21 (90%)	0,56 [0,32; 1,01]	>0,05
Rodzaj operacji cytoredukcyjnej	**Pierwotna**	116/271 (43%)	92/138 (67%)	**0,52 [0,40; 0,69]**	**<0,05**
	Odroczona	132/228 (58%)	83/110 (75%)	**0,66 [0,50; 0,87]**	**<0,05**
	Brak cytoredukcji	32/38 (84%)	19/21 (90%)	0,57 [0,32; 1,02]	>0,05
Kliniczna odpowiedź po chemioterapii I rzutu	**Brak objawów klinicznych choroby**	119/290 (41%)	92/141 (65%)	**0,53 [0,40; 0,70]**	**<0,05**
	Całkowita odpowiedź	54/106 (51%)	42/53 (79%)	**0,44 [0,29; 0,66]**	**<0,05**
	Częściowa odpowiedź	107/141 (76%)	60/75 (80%)	0,86 [0,63; 1,19]	>0,05

* dane przedstawione w referencyjnej publikacji [1]; ****oszacowane przez Autorów analizy na podstawie przedziałów ufności dla wartości HR.

W badaniu PAOLA-1 raportowano istotną statystycznie (p<0,05) i klinicznie redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu we wszystkich subpopulacjach pacjentek, wyodrębnionych ze względu na: rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą chemioterapię opartą na pochodnych platyny, odpowiedź na leczenie I rzutu w momencie screeningu do badania, wyjściowe stężenie antygenu CA-125, wiek chorych, stopień zaawansowania według FIGO, stan sprawności wg ECOG, rodzaj przeprowadzonej cytoredukcji i jej rezultat, z wyjątkiem subpopulacji pacjentek:

- z częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią I rzutu,
- u których nie wykonano cytoredukcji,

- u których wyjściowy poziom antygenu CA-125 był powyżej górnego poziomu normy,

w przypadku których nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami [1].

Czas do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (ang. *time to first subsequent therapy or death*; TFST)

Mediana czasu od randomizacji do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu wynosiła 24,8 miesiąca w grupie badanej otrzymującej olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz 18,5 miesiąca w grupie kontrolnej, w której podawano placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem [1].

[redacted]

Tabela 36. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; czas od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]) [1], [3].

Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab N=537	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=269	HR [95% CI]*	Różnica median [miesiące] ^	Wartość p*
Czas od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (TFST)	24,8 [23,4; 27,9]	18,5 [17,2; 20,1]	0,59 [0,49; 0,71] [1] [redacted]	6,3	<0,0001

* dane przedstawione w referencji [1]; [3]. ^wartości obliczone na podstawie danych z referencji.

Stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem wpłynęło na istotne statystycznie wydłużenie czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii lub zgonu o 6,3 miesiąca względem placebo podawanego wraz z bewacyzumabem [1].

Wykazano, że leczenie olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem wiązało się z istotną klinicznie i statystycznie redukcją ryzyka rozpoczęcia pierwszej z kolejnych terapii lub zgonu [redacted]

Czas do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu (ang. *time to second subsequent therapy or death*; TSST)

[redacted] Natomiast po wykonaniu kolejnego odcięcia danych w marcu 2020 roku, mediana czasu od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub

zgonu wynosiła 38,2 miesiąca w grupie badanej otrzymującej olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz 31,5 miesiąca w grupie kontrolnej, w której podawano placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem. Ogółem 59/537 (9%) pacjentek z grupy badanej oraz 72/269 (27%) pacjentek z grupy kontrolnej otrzymywało leki należące do inhibitorów PARP w ramach pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej [7].

Tabela 37. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; czas od randomizacji do drugiej kolejnej terapii lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]) [3], [7].

Punkt końcowy	Data odcięcia danych [Ref].	Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab N=537	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=269	HR [95% CI]*	Różnica median [miesiące] ^	Wartość p*
Czas od randomizacji do drugiej kolejnej terapii lub zgonu (TSST)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Marzec 2020 [7]	38,2 (bd)	31,5 (bd)	**0,78 [0,64; 095]**	**6,7**	**=0,011 5**

* dane przedstawione w referencji [3]; NC- brak możliwości obliczenia; bd-brak danych. ^wartości obliczone na podstawie danych z referencji.

[redacted] Jednak w dłuższym okresie obserwacji (data odcięcia danych: marzec 2020) wykazano, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do grupy kontrolnej (placebo+bewacyzumab) pozwala na istotne statystycznie wydłużenie czasu od randomizacji do konieczności wprowadzenia drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub do zgonu (HR=0,78; 95% CI: 0,64 -0,95; p=0,0115; wydłużenie mediany o 6, miesiąca).

<u>Czas do wystąpienia najwcześniejszej progresji (ocenianej na podstawie kryteriów RECIST wersja 1.1. i poziomu CA-125) lub zgonu</u>

[redacted]

Czas do przerwania leczenia lub zgonu (ang. *time to treatment discontinuation or death*; TDT)

Czas przeżycia do drugiej progresji choroby (PFS2)

Oszacowane na podstawie krzywych Kaplana-Meiera odsetki pacjentek wolnych od drugiej progresji lub zgonu wyniosły:

- po 6 miesiącach: 98,3% w grupie badanej oraz 97,3% w grupie kontrolnej,
- po 12 miesiącach: 88,7% w grupie badanej oraz 86,7% w grupie kontrolnej,
- po 18 miesiącach: 79,0% w grupie badanej oraz 80,1% w grupie kontrolnej,
- po 24 miesiącach: 67,0% w grupie badanej oraz 64,6% w grupie kontrolnej [1], [3] (data odcięcia danych – marzec 2019 roku).

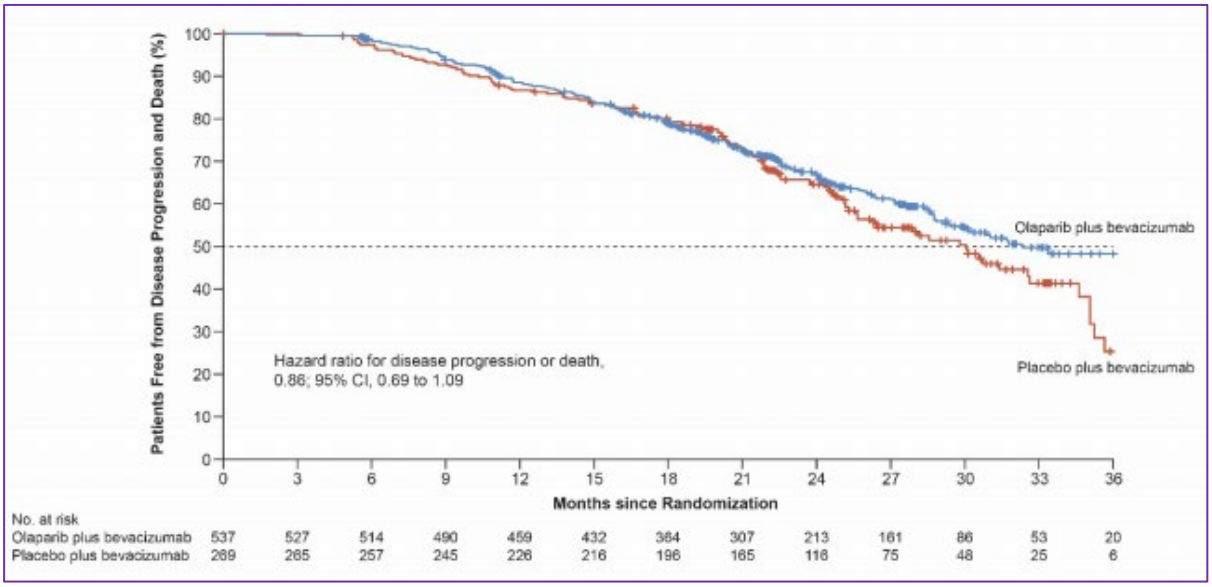
[redacted] Natomiast w przypadku analizy końcowej (data odcięcia danych: 22 marzec 2020 roku, dojrzałość danych około 53%) mediana czasu do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu wynosiła 36,5 miesiąca w grupie badanej i 32,6 miesiąca w grupie kontrolnej [7].

Tabela 40. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); [1], [3], analiza wstępna (data odcięcia danych: marzec 2019 roku).

Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab N=537	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=269	HR [95% CI]*	Różnica [median [miesiące] ^	Wartość p*
Czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu	32,3 [29,2; 39,8]	30,1 [25,7; 32,6]	0,86 [0,69; 1,09]	2,2	>0,05

* dane przedstawione w publikacji [1], [3]. ^wartości obliczone na podstawie danych z referencji.

Na podstawie danych uzyskanych w okresie do marca 2019 roku, przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy analizowanymi grupami pod względem czasu przeżycia do wystąpienia drugiej progresji choroby lub zgonu (wydłużenie mediany o 2,2 miesiąca).



Wykres 11. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia do drugiej progresji lub zgonu w populacji ogólnej pacjentek uczestniczących w badaniu PAOLA-1; [1] (data odcięcia danych: marzec 2019).

W tabeli poniżej przedstawiono dane z końcowej analizy w zakresie PFS2 (data odcięcia danych: marzec 2020 roku), w oparciu o dane z abstraktu konferencyjnego [7], [14].

Tabela 41. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); [7], [14], analiza końcowa (data odcięcia danych: marzec 2020 roku).

Punkt końcowy		Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab – mediana n/N (%)	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab – mediana n/N (%)	HR [95% CI]*	Różnica median [miesiące]^	Wartość p
Czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu	**Ogólna populacja**	36,5 260/537 (48%)	32,6 164/269 (61%)	**0,78 [0,64; 0,95]**	**3,9**	**=0,0125***

* dane przedstawione w publikacji [7]; ^wartości obliczone na podstawie danych z referencji;**oszacowane przez Autorów analizy na podstawie przedziałów ufności dla wartości HR.

Końcowa analiza w zakresie PFS2 (data odcięcia danych: 22 marca 2020 roku) wykazała, że leczenie olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem wiązało się z istotnym klinicznie i statystycznie dłuższym czasem przeżycia do wystąpienia drugiej progresji choroby lub zgonu o 22% (HR=0,78; 95% CI: 0,64; 0,95; p=0,0125) w ogólnej populacji pacjentów[7].

Czas przeżycia całkowitego (OS)

Dane dotyczące ogólnego przeżycia były niedojrzałe [1]. W momencie odcięcia danych 22 marca 2019 roku, 70,8% pacjentek stosujących olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz 71,4% pacjentek z

grupy kontrolnej (placebo + bewacyzumab) żyło i było objętych obserwacją w zakresie analizy przeżycia. Wstępne dane dotyczące OS przedstawione w czasie analizy PFS osiągnęły dojrzałość na poziomie 25,9% (209 zdarzeń / 806 pacjentów), z porównywalnym odsetkiem zdarzeń w obu grupach. Mediana OS wyniosła 39,4 miesiąca w grupie badanej (olaparyb+bewacyzumab), natomiast nie została osiągnięta w grupie kontrolnej (placebo+bewacyzumab). Niemniej jednak wyniki te należy jednakże traktować z ostrożnością, z uwagi na:

- ich niedojrzałość oraz fakt, że w innych badaniach dla olaparybu (stosowanego w monoterapii), tj. SOLO2 [236] oraz Study19 [237] w końcowych analizach SOLO2 [236] oraz Study19 [237] wykazano istotne wydłużenie OS w wyniku stosowania olaparybu;
- fakt, że wstępne dane nie są skorygowane o efekt *cross-over* w grupie kontrolnej, który może wpływać na uzyskane wyniki.

[redacted]

[redacted]

Najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie

Wśród pacjentów, u których w chwili włączenia do badania występowała potwierdzona choroba (obecność zmian docelowych lub zmian niebędących zmianami docelowymi w chwili rozpoczynania udziału w badaniu) wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) wynosił 30,2% w grupie badanej (olaparyb + bewacyzumab) i 25,0% w grupie kontrolnej (placebo + bewacyzumab). Spośród pacjentek z grupy badanej całkowita odpowiedź na leczenie (CR) wystąpiła u 24,8% chorych, a w grupie kontrolnej u 18,1% chorych.

[redacted]

Tabela 43. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; najlepsza odpowiedź na leczenie; n; (%); populacja FAS/ITT – pacjenci z objawami choroby w momencie włączenia do badania [3], [8].

Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab N=129	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=72	RR/RB/Peto OR [95%CI]*	Wartość p*
Pacjenci u których wystąpiła odpowiedź na leczenie				
Ogółem (CR+PR)	39 (30,2%)	18 (25,0%)	RB=1,21 [0,76; 1,97]	>0,05
CR	32 (24,8%)	13 (18,1%)	RB=1,37 [0,79; 2,46]	>0,05
PR	7 (5,4%)	5 (6,9%)	RB=0,78 [0,27; 2,27]	>0,05
Pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie				
Ogółem	[redacted]			
Stabilna choroba przez co najmniej 24 tygodnie				
Progresja choroby				
Progresja choroby według kryteriów RECIST				

Punkt końcowy	Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab N=129	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=72	RR/RB/Peto OR [95%CI]*	Wartość p*
Brak oceny	[redacted]			
Brak oceny w okresie obserwacji				

*obliczone przez Autorów niniejszej analizy na podstawie dostępnych danych; CR-całkowita odpowiedź na leczenie; PR-częściowa odpowiedź na leczenie.

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie najlepszej obiektywnej odpowiedzi na leczenie, całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz częściowej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów, u których odnotowano występowanie odpowiedzi na leczenie. [redacted]

Z kolei w Tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące obiektywnej odpowiedzi na leczenie dla populacji ITT [8].

Tabela 44. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie; n (%); populacja ITT (dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego [8]).

Punkt końcowy		Populacja ITT (populacja ogólna)	
		Grupa badana N=537	Grupa kontrolna N=269
Pacjenci, u których stwierdzono występowanie objawów choroby (obecność zmian docelowych i/lub zmian niebędących zmianami docelowymi) przed rozpoczęciem udziału w badaniu – N		**129**	**73**
Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST – n(%)	**CR**	32 (25%)	13 (18%)
	RB [95%CI]; wartość p	1,39 [0,80; 2,49] p>0,05^	
	PR	7 (5%)	5 (7%)
	RB [95%CI]; wartość p	0,79 [0,28; 2,30] p>0,05^	
	SD	61 (47%)	40 (55%)
	RB [95%CI]; wartość p	0,86 [0,66; 1,15] p>0,05^	

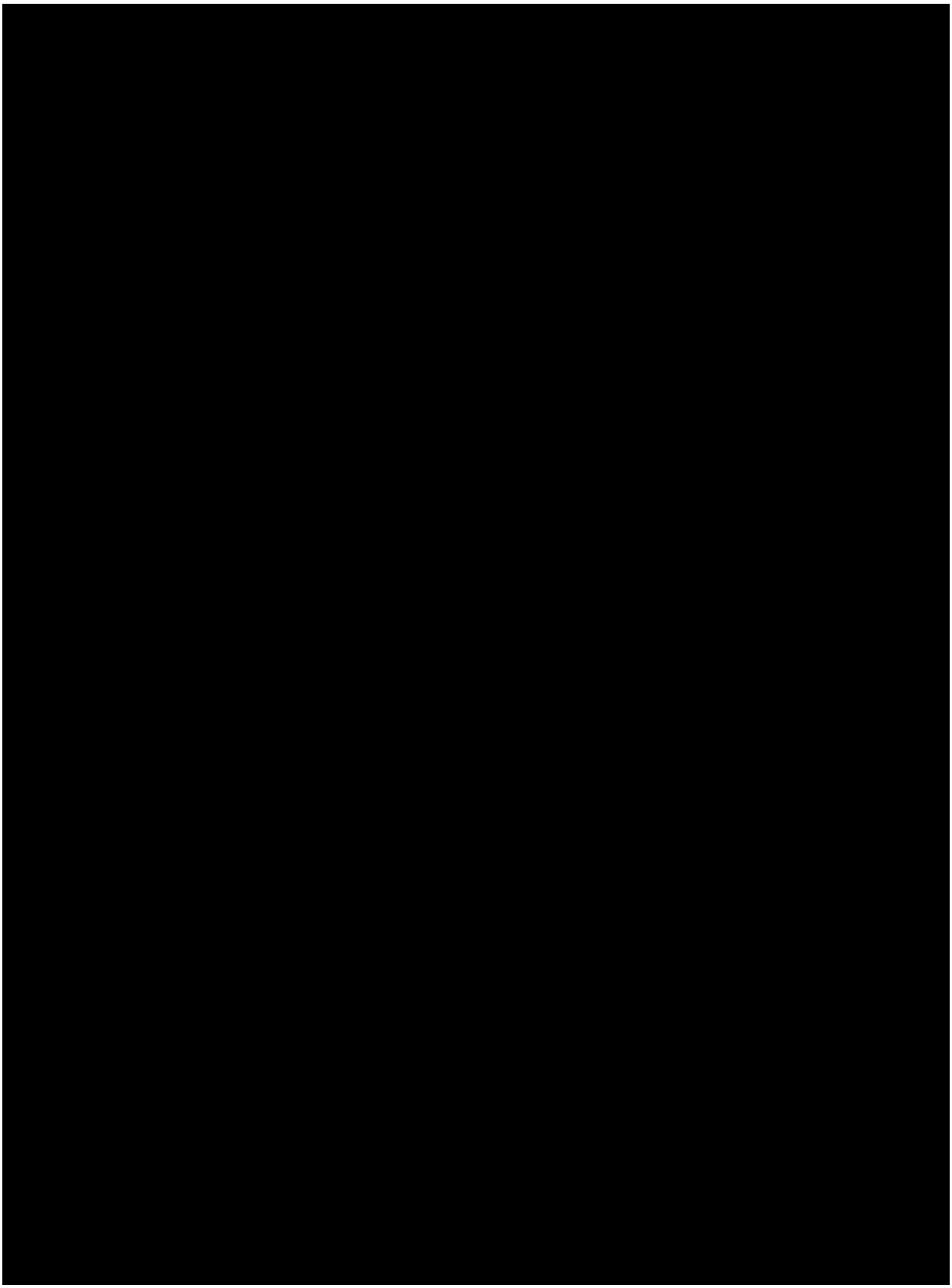
Punkt końcowy	Populacja ITT (populacja ogólna)	
	Grupa badana N=537	Grupa kontrolna N=269
Najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST – n(%)	39 (30%)	18 (25%)
RB [95%CI]; wartość p	1,23 [0,77; 2,00] p>0,05^	
Pacjenci z poziomem CA-125 co najmniej dwukrotnie powyżej górnej granicy normy przed rozpoczęciem badania - N	**28**	**17**
Obiektywna odpowiedź na leczenie na podstawie poziomu CA-125	10 (36%)	5 (29%)
RB [95%CI]; wartość p	1,21 [0,53; 3,01] p>0,05^	
Ogólna populacja poddania ocenie odpowiedzi na leczenie*	**138**	**78**
Obiektywna odpowiedź na leczenie przeprowadzona według kryteriów RECIST i/lub na podstawie wyniku pomiaru poziomu CA-125	48 (35%)	22 (28%)
RB [95%CI]; wartość p	1,23 [0,82; 1,90] p>0,05^	

Grupa badana: olaparyb + bewacyzumab; grupa kontrolna: placebo + bewacyzumab; *pacjenci, u których występowały objawy choroby (obecność zmian docelowych i/lub zmian niebędących zmianami docelowymi i/lub poziom CA-125 co najmniej dwukrotnie powyżej górnej granicy normy, w chwili rozpoczynania udziału w badaniu), ocenę obiektywnej odpowiedzi na leczenie przeprowadzono zgodnie z kryteriami GCIG (ang. *The Gynecological Cancer Intergroup*); ^wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie dostępnych danych; CR-całkowita odpowiedź; PR-częściowa odpowiedź; SD- stabilna choroba.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie parametrów odpowiedzi na leczenie.

Jakość życia warunkowana stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HR-QoL)

[redacted]



5.5. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO LYNPARZA® (OLAPARYB W POSTACI TABLETEK POWLEKANYCH) W SKOJARZENIU Z BEWACYZUMABEM W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ, U KTÓRYCH UZYSKANO ODPOWIEDŹ (CAŁKOWITĄ LUB CZĘŚCIOWĄ) NA CHEMIOTERAPIĘ PIERWSZEGO RZUTU OPARTĄ NA POCHODNYCH PLATYNY I BEWACYZUMABIE

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki z zakresu bezpieczeństwa dla populacji ogólnej pacjentek z badania PAOLA (tj. niezależnie od statusu HRD) – w populacji ITT uwzględniono wszystkie chore, które otrzymały co najmniej jedną dawkę przypisanej terapii. Należy zaznaczyć, że uskane wyniki w

populacji ogólnej są reprezentatywne również dla subpopulacji pacjentek z HRD+, ponieważ status mutacji HRD nie wpływa na częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 17,3 miesiąca (zakres od 0,0 do 33,0 miesięcy) dla olaparybu i 15,6 miesiąca (zakres od 0,1 do 26,2 miesiąca) w przypadku placebo. Mediana czasu leczenia bewacyzumabem od momentu randomizacji wyniosła 11,0 miesięcy (zakres od 0,7 do 21,4 miesięcy) w grupie stosującej olaparyb i 10,6 miesiąca (zakres od 0,7 do 17,1 miesiąca) w grupie kontrolnej (placebo) [1].

Zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia

Ogólnie, obserwowany w badaniu PAOLA-1 profil bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem był zgodny z wynikami z zakresu bezpieczeństwa uzyskanymi w ramach wcześniejszych badań klinicznych dotyczących zastosowanych interwencji, a leczenie skojarzone nie miało wpływu na tolerancję ani toksyczność olaparybu oraz bewacyzumabu. Większość pacjentek biorących udział w badaniu doświadczyła co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Większość z tych zdarzeń nie miała ciężkiego charakteru i nie prowadziła do przerwania leczenia. Zdarzenia niepożądane ogółem występowały częściej w grupie stosującej olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem niż w grupie kontrolnej (placebo + bewacyzumab), jednak różnica ta była stosunkowo niewielka (odpowiednio: 99% vs 96%) [1], [3]. [redacted]

[redacted]

Z kolei najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (niezależnie od stopnia nasilenia), które występowały z większą częstością wśród pacjentów otrzymujących placebo i bewacyzumab niż wśród pacjentów otrzymujących olaparyb i bewacyzumab, było nadciśnienie i białkomocz (zdarzenia te uznano za działania niepożądane związane ze stosowaniem bewacyzumabu) [1], [3].

Zespoły mielodysplastyczne, ostra białaczka szpikowa lub niedokrwistość aplastyczna wystąpiły u 6 z 535 pacjentek (1%) otrzymujących olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz u 1 z 267 pacjentek

(<1%) otrzymujących placebo i bewacyzumab. Nowe nowotwory pierwotne wystąpiły u 7 z 535 pacjentek (1%) w grupie badanej (olaparyb+ bewacyzumab) i u 3 z 267 pacjentek (1%) w grupie kontrolnej (placebo+bewacyzumab). Zapalenie płuc stopnia 1. lub 2., śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie oskrzelików odnotowano u 6 pacjentów (1%) z grupy badanej (olaparyb + bewacyzumab) i u żadnego pacjenta z grupy kontrolnej. Działania niepożądane były zwykle możliwe do złagodzenia poprzez modyfikację dawki, bez konieczności przerwania leczenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia olaparybem były niedokrwistość i nudności [1].

Zdarzenia niepożądane, które skutkowały śmiercią wystąpiły podczas trwania leczenia lub do 30 dni po zaprzestaniu terapii u 1 z 535 pacjentów (<1%) z grupy badanej (olaparyb + bewacyzumab) i u 4 z 267 pacjentów (1%) z grupy kontrolnej (placebo + bewacyzumab) [1].

W poniższej tabeli zestawiono zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, sklasyfikowane zgodnie z kryteriami NCI-CTCAE 4.3, które raportowano u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup w trakcie leczenia lub do 30 dni po jego przerwaniu.

Tabela 46. Profil bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem; zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, które wystąpiły u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup* (n, %), populacja bezpieczeństwa [1].

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
Jakiekolwiek	531 (99%)	256 (96%)	**1,04 [1,01; 1,07]**	**<0,05**	NNH=29 [15; 76]
Poszczególne zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, które wystąpiły u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup*					
Zmęczenie lub astenia	283 (53%)	86 (32%)	**1,64 [1,36; 2,00]**	**<0,05**	NNH=4 [3; 7]
Nudności	285 (53%)	58 (22%)	**2,45 [1,94; 3,14]**	**<0,05**	NNH =3 [2; 4]
Nadciśnienie	245 (46%)	160 (60%)	**0,76 [0,67; 0,88]**	**<0,05**	NNT=8 [5; 15]
Niedokrwistość †	219 (41%)	27 (10%)	**4,05 [2,82; 5,89]**	**<0,05**	NNH=3 [2; 3]
Limfopenia ‡	126 (24%)	25 (9%)	**2,52 [1,70; 3,77]**	**<0,05**	NNH=7 [5; 11]
Ból stawów	116 (22%)	64 (24%)	0,90 [0,69; 1,18]	>0,05	-
Wymioty	117 (22%)	29 (11%)	**2,01 [1,39; 2,95]**	**<0,05**	NNH=9 [6; 17]
Ból brzucha	103 (19%)	53 (20%)	0,97 [0,72; 1,31]	>0,05	-
Biegunka	98 (18%)	45 (17%)	1,09 [0,79; 1,50]	>0,05	-
Neutropenia§	95 (18%)	42 (16%)	1,13 [0,81; 1,58]	>0,05	-
Leukopenia¶	95 (18%)	26 (10%)	**1,82 [1,22; 2,75]**	**<0,05**	NNH=12 [7; 34]
Zakażenie dróg moczowych	79 (15%)	27 (10%)	1,46 [0,97; 2,21]	>0,05	-

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
Ból głowy	73 (14%)	36 (13%)	1,01 [0,70; 1,47]	>0,05	-
Zaparcia	53 (10%)	28 (10%)	0,94 [0,62; 1,46]	>0,05	-
Trombocytopenia‖	42 (8%)	9 (3%)	**2,33 [1,17; 4,67]**	**<0,05**	NNH=22 [13; 98]
Białkomocz	31 (6%)	40 (15%)	**0,39 [0,25; 0,60]**	**<0,05**	NNT=11 [7; 21]

*w czasie stosowania przydzielonych leków oraz do 30 dni po przerwaniu terapii; **obliczone przez Autorów Analizy na podstawie dostępnych danych; † Dane obejmują pacjentów z niedokrwistością, obniżonym poziomem hemoglobiny, obniżonym hematokrytem, zmniejszoną liczbą krwinek czerwonych, erytropenią, niedokrwistością makrocytową, niedokrwistością normochromiczną, niedokrwistością normochromową normocytarną lub niedokrwistością normocytarną; ‡ Dane obejmują pacjentów ze zmniejszoną liczbą limfocytów, limfopenią, zmniejszoną liczbą limfocytów B lub zmniejszoną liczbą limfocytów T; § Dane obejmują pacjentów z neutropenią, gorączką neutropeniczną, posocznicą neutropeniczną, zakażeniem związanym z neutropenią, obniżoną liczbą neutrofili, idiopatyczną neutropenią, granulocytopenią, zmniejszoną liczbą granulocytów lub agranulocytozą; ¶ Dane obejmują pacjentów z leukopenią lub zmniejszoną liczbą białych krwinek; ‖ Małopłytkowość wystąpiła u mniej niż 10% pacjentów w każdej grupie badanej, niemniej została uwzględniona w tabeli w celu określenia hematologicznego profilu bezpieczeństwa badanej interwencji. Dane obejmują chorych z trombocytopenią, zmniejszoną produkcją płytek krwi, obniżoną liczbą trombocytów lub obniżonym hematokrytem płytkowym.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem wykazało:

- brak istotnych statystycznie (p>0,05) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentek z dowolnej grupy) takich jak: ból stawów, ból brzucha, neutropenia, biegunka, zakażenie dróg moczowych, ból głowy, zaparcia;
- istotnie statystycznie (p<0,05) większe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (NHH=29 [95% CI: 15; 76]) oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych (które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentek z dowolnej grupy) takich jak: zmęczenie lub astenia (NNH=4), nudności (NNH=3), niedokrwistość (NNH=3), limfopenia (NNH=7), wymioty (NNH=9), leukopenia (NNH=12), trombocytopenia (NNH=22);
- istotnie statystycznie (p<0,05) mniejsze ryzyko wystąpienia białkomoczu (NNT=11) i nadciśnienia (NNT=8).

W poniższej tabeli zestawiono zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, sklasyfikowane zgodnie z kryteriami NCI-CTCAE 4.3, które występowały u <10% pacjentów w którejkolwiek z grup w trakcie leczenia lub do 30 dni po jego przerwaniu, będące przedmiotem specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*) w przypadku olaparybu jak i bewacyzumabu.

Tabela 47. Profil bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem; zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, będące przedmiotem specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*) w przypadku olaparybu jak i bewacyzumabu (n, %) [1].

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267	RR [95% CI]^^	Wartość p^^	NNH/NNT [95% CI]^^
Duszność §§	42 (8%)	9 (3%)	**2,33 [1,17; 4,67]**	**<0,05**	NNH=22 [13; 98]
Zmniejszony apetyt	42 (8%)	10 (4%)	**2,10 [1,09; 4,08]**	**<0,05**	NNH=24 [13; 181]
Zaburzenia smaku	42 (8%)	3 (1%)	**6,99 [2,33; 21,17]**	**<0,05**	NNH=14 [10; 25]
Obrzęk¶	40 (7%)	18 (7%)	1,11 [0,66; 1,89]	>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej lub gardła	34 (6%)	9 (3%)	1,89 [0,94; 3,83]	>0,05	-
Ból pleców	33 (6%)	9 (3%)	1,83 [0,91; 3,73]	>0,05	-
Zaburzenia czynności nerek ***	32 (6%)	4 (1%)	**3,99 [1,50; 10,76]**	**<0,05**	NNH=22 [14; 57]
Infekcje górnych dróg oddechowych †††	31 (6%)	14 (5%)	1,11 [0,61; 2,03]	>0,05	-
Zawroty głowy	28 (5%)	12 (4%)	1,16 [0,61; 2,23]	>0,05	-
Zwiększony poziom kreatyniny we krwi	28 (5%)	3 (1%)	**4,66 [1,53; 14,35]**	**<0,05**	NNH=24 [15; 63]
Niedrożność jelit ‡‡	21 (4%)	9 (3%)	1,16 [0,55; 2,47]	>0,05	-
Zapalenie pęcherza	20 (4%)	16 (6%)	0,62 [0,33; 1,17]	>0,05	-
Zaburzenia snu§§	19 (4%)	10 (4%)	0,95 [0,46; 1,98]	>0,05	-
Wysypka	17 (3%)	12 (4%)	0,71 [0,35; 1,44]	>0,05	-
Skurcze mięśni	17 (3%)	12 (4%)	0,71 [0,35; 1,44]	>0,05	-
Rumień	16 (3%)	1 (<1%)	**7,99 [1,37; 47,13]**	**<0,05**	NNH=38 [22; 140]
Ból szyi	10 (2%)	8 (3%)	0,62 [0,26; 1,52]	>0,05	-
Choroba wieńcowa¶¶¶	4 (1%)	2 (1%)	1,00 [0,22; 4,64]	>0,05	-
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	4 (1%)	0	Peto OR= 4,50 [0,56; 36,17]	>0,05	-
Zawał serca****	2 (<1%)	0	Peto OR= 4,49 [0,24; 85,08]	>0,05	-
Infekcja nerek	1 (<1%)	0	Peto OR= 4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (<1%)	0	Peto OR= 4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Rumieniowata wysypka	1 (<1%)	0	Peto OR= 4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Wysypka ze świądem	1 (<1%)	0	Peto OR= 4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Rumień pępkowy	1 (<1%)	0	Peto OR= 4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Ropomocz	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Urosepsa	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Zaburzenia równowagi	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Wybrane zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w przypadku olaparybu					
Trombocytopenia ††††	42 (8%)	9 (3%)	**2,33 [1,17; 4,67]**	**<0,05**	NNH=22

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267	RR [95% CI]^^	Wartość p^^	NNH/NNT [95% CI]^^
					[13; 98]
Wybrane zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w przypadku bewacyzumabu					
Zakrzepica żył / zapalenie żył ‡‡‡	16 (3%)	4 (1%)	2,00 [0,71; 5,66]	>0,05	-
Zator§§§§	12 (2%)	3 (1%)	2,00 [0,61; 6,55]	>0,05	-
Zakrzepica	5 (1%)	1 (<1%)	2,50 [0,39; 16,1]	>0,05	-
Przetoka¶¶¶¶	4 (1%)	0	Peto OR=4,50 [0,56; 36,17]	>0,05	-
Perforacja jelit *****	1 (<1%)	2 (1%)	0,25 [0,03; 1,90]	>0,05	-
Zawał mięśnia sercowego †††††	0	5 (2%)	**Peto OR=0,05 [0,01; 0,32]**	**<0,05**	NNT=54 [24; 125]
Incydent naczyniowo-mózgowy ‡‡‡‡	0	2 (1%)	**Peto OR=0,05 [0,00; 0,94]**	**<0,05**	NNT=134 [38; 3155]
Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-

^^obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; † Dane obejmują pacjentów z niedokrwistością, obniżonym poziomem hemoglobiny, obniżonym hematokrytem, zmniejszeniem liczby krwinek czerwonych, erytropenią, niedokrwistością makrocytową, niedokrwistością normochromiczną, niedokrwistością normochromową normocytarną i niedokrwistością normocytarną; ‡ Dane obejmują pacjentów ze zmniejszoną liczbą limfocytów, limfopenią, zmniejszoną liczbą limfocytów i zmniejszoną liczbą limfocytów T; § Obejmuje: ból brzucha, ból w dole brzucha i ból w nadbrzuszu; ¶ Dane obejmują pacjentów z neutropenią, gorączką neutropeniczną, posocznicą neutropeniczną, zakażeniem związanym z neutropenią, obniżoną liczbą neutrofili, idiopatyczną neutropenią, granulocytopenią, zmniejszoną liczbą granulocytów lub agranulocytozą; ** Dane obejmują pacjentów z leukopenią i zmniejszoną liczbą białych krwinek; †† Dane obejmują pacjentów z bólami mięśniowo-szkieletowymi, bólami mięśni i mięśniowo-szkieletowymi bólami klatki piersiowej; ‡‡ Dane obejmują pacjentów z neuropatią obwodową, obwodową neuropatią czuciową i polineuropatią; §§ Dane obejmują pacjentów z dusznością i dusznością wysiłkową; ¶¶ Dane obejmują pacjentów z obrzękiem i obrzękiem obwodowym; *** Dane obejmują pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością nerek, uszkodzeniem nerek, zmniejszonym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego, zwiększonym stężeniem kreatyniny we krwi i hiperkreatyninemią; ††† Dane obejmują pacjentów z infekcjami górnego układu oddechowego i zapaleniem oskrzeli; ‡‡ Dane obejmują pacjentów z niedrożnością jelit oraz tzw. niedrożnością przepuszczającą; §§§ Dane obejmują pacjentów z zaburzeniami snu i bezsennością; ¶¶¶ Dane obejmują pacjentów z chorobą wieńcową, dusznicą bolesną, niestabilną dławicą i dławicą Prinzmetala; **** Dane obejmują pacjentów z niewydolnością serca i ostrym obrzękiem płuc; †††† Dane obejmują pacjentów z trombocytopenią, zmniejszoną produkcją płytek krwi, zmniejszoną produkcją płytek krwi, zmniejszoną liczbą płytek krwi; ‡‡‡ Dane obejmują pacjentów z zapaleniem żył, zakrzepowym zapaleniem żył, zakrzepicą żył głębokich, zakrzepicą żył nerkowych i zakrzepicą żylną; §§§§ Dane obejmują pacjentów z zatorowością, zatorowością płucną, niedrożnością naczyń i przejściowym atakiem niedokrwiennym; ¶¶¶¶ Dane obejmują pacjentów z przetoką, przetoką moczowo-płciową, przetoką limfatyczną i przetoką odbytu; ***** Dane obejmują pacjentów z perforacją jelita i perforowanym zapaleniem wyrostka robaczkowego; ††††† Dane obejmują pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i ostrym zawałem mięśnia sercowego; ‡‡‡‡‡ Dane obejmują pacjentów z udarem naczyniowo-mózgowym i hemiplegią.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem wykazało:

- brak istotnych statystycznie (p>0,05) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
  - poszczególnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania takich jak: obrzęk, zapalenie jamy ustnej i gardła, ból pleców, infekcje górnych dróg oddechowych, zawroty głowy, niedrożność jelit, zapalenie pęcherza, zaburzenia snu, wysypka, skurcze mięśni, ból szyi, choroba wieńcowa, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zawał serca, infekcja nerek, ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek, rumieniowata wysypka, wysypka ze świądem, rumień pępkowy, ropomocz, urosepsa, zaburzenia równowagi,
  - wybranych zdarzeń niepożądanych uznanych za zdarzenia specjalnego zainteresowania w przypadku bewacyzumabu, takich jak: zakrzepica żył/ zapalenie żył, zator, zakrzepica, przetoka,

perforacja jelit, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii,

- istotnie statystycznie (p<0,05) większe ryzyko wystąpienia:
  - poszczególnych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania takich jak: duszność (NNH=22), zmniejszony apetyt (NNH=24), zaburzenia smaku (NNH=14), zaburzenia czynności nerek (NNH=22), zmniejszony poziom kreatyniny we krwi (NNH=24), rumień (NNH=38),
  - trombocytopenii uznanej za zdarzenie pożądane specjalnego zainteresowania w przypadku olaparybu (NNH=22),
- istotnie statystycznie (p<0,05) mniejsze ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego (NNT=54) oraz incydentu naczyniowo-mózgowego (NNT=134) uznanego za zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania w przypadku bewacyzumabu.

Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia

Zdarzenia niepożądane o co najmniej 3 stopniu nasilenia raportowano u 57% pacjentek stosujących olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem i u 51% pacjentek stosujących placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi o co najmniej 3 stopniu nasilenia w grupie stosującej olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem były: nadciśnienie (19%), niedokrwistość (17%), limfopenia (7%), neutropenia (6%) i zmęczenie lub astenia (5%). Z kolei najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym o co najmniej 3 stopniu nasilenia w grupie kontrolnej (placebo + bewacyzumab) było nadciśnienie (30%).

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane o nasileniu ≥3 stopnia, które raportowano u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup w trakcie leczenia lub do 30 dni po jego przerwaniu [1].

Tabela 48. Profil bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem; zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia, które wystąpiły u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup* (n, %) [1].

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267	RR [95% CI]^^	Wartość p^^	NNH/NNT [95% CI]^^
Jakiekolwiek	303 (57%)	136 (51%)	1,11 [0,97; 1,28]	>0,05	-
Zmęczenie lub astenia	28 (5%)	4 (1%)	**3,49 [1,30; 9,49]**	**<0,05**	NNH=26 [16; 95]
Nudności	13 (2%)	2 (1%)	3,24 [0,83; 12,82]	>0,05	-
Nadciśnienie	100 (19%)	81 (30%)	**0,62 [0,48; 0,80]**	**<0,05**	NNT=9 [6; 19]
Niedokrwistość †	93 (17%)	1 (<1%)	**46,41 [8,26; 264,44]**	**<0,05**	NNH=5 [4; 7]
Limfopenia ‡	38 (7%)	3 (1%)	**6,32 [2,10; 19,22]**	**<0,05**	NNH=16 [11; 30]

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267	RR [95% CI]^^	Wartość p^^	NNH/NNT [95% CI]^^
Ból stawów	3 (1%)	4 (1%)	0,37 [0,09; 1,49]	>0,05	-
Wymioty	8 (1%)	5 (2%)	0,80 [0,28; 2,30]	>0,05	-
Ból brzucha	8 (1%)	5 (2%)	0,80 [0,28; 2,30]	>0,05	-
Biegunka	12 (2%)	5 (2%)	1,20 [0,45; 3,24]	>0,05	-
Neutropenia§	32 (6%)	8 (3%)	2,00 [0,95; 4,21]	>0,05	-
Leukopenia¶	10 (2%)	4 (1%)	1,25 [0,42; 3,74]	>0,05	-
Zakażenie dróg moczowych	1 (<1%)	1 (<1%)	0,50 [0,05; 4,77]	>0,05	-
Ból głowy	2 (<1%)	2 (1%)	0,50 [0,09; 2,82]	>0,05	-
Zaparcia	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Trombocytopenia‖	9 (2%)	1 (<1%)	4,49 [0,74; 27,37]	>0,05	-
Białkomocz	5 (1%)	1 (<1%)	2,50 [0,39; 16,08]	>0,05	-

*w czasie stosowania przydzielonych leków oraz do 30 dni po przerwaniu terapii; ^^obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; † Dane obejmują pacjentów z niedokrwistością, obniżonym poziomem hemoglobiny, obniżonym hematokrytem, zmniejszoną liczbą krwinek czerwonych, erytropenią, niedokrwistością makrocytową, niedokrwistością normochromiczną, niedokrwistością normochromową normocytarną lub niedokrwistością normocytarną; ‡ Dane obejmują pacjentów ze zmniejszoną liczbą limfocytów, limfopenią, zmniejszoną liczbą limfocytów B lub zmniejszoną liczbą limfocytów T; § Dane obejmują pacjentów z neutropenią, gorączką neutropeniczną, posocznicą neutropeniczną, zakażeniem związanym z neutropenią, obniżoną liczbą neutrofili, idiopatyczną neutropenią, granulocytopenią, zmniejszoną liczbą granulocytów lub agranulocytozą; ¶ Dane obejmują pacjentów z leukopenią lub zmniejszoną liczbą białych krwinek; ‖ Małopłytkowość wystąpiła u mniej niż 10% pacjentów w każdej grupie badanej, niemniej została uwzględniona w tabeli w celu określenia hematologicznego profilu bezpieczeństwa badanej interwencji. Dane obejmują chorych z trombocytopenią, zmniejszoną produkcją płytek krwi, obniżoną liczbą trombocytów lub obniżonym hematokrytem płytkowym.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem wykazało:

- brak istotnych statystycznie (p>0,05) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
  - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o co najmniej 3 stopniu nasilenia (które raportowano u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup w trakcie leczenia lub do 30 dni po jego przerwaniu),
  - poszczególnych zdarzeń niepożądanych o co najmniej 3 stopniu nasilenia (które raportowano u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup w trakcie leczenia lub do 30 dni po jego przerwaniu) takich jak: nudności, ból stawów, wymioty, ból brzucha, biegunka, neutropenia, leukopenia, zakażenie dróg moczowych, ból głowy, zaparcia, trombocytopenia, białkomocz;
- istotnie statystycznie (p<0,05) większe ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych o co najmniej 3 stopniu nasilenia (które raportowano u co najmniej 10% pacjentów w którejkolwiek z grup w trakcie leczenia lub do 30 dni po jego przerwaniu) takich jak: zmęczenie lub astenia (NNH=26), niedokrwistość (NNH=5), limfopenia (NNH=16);
- istotnie statystycznie (p<0,05) mniejsze ryzyko wystąpienia nadciśnienia o co najmniej 3 stopniu nasilenia (NNT=9).

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia, które raportowano u <10% pacjentów w którejkolwiek z grup w trakcie leczenia lub do 30 dni po jego przerwaniu, będące przedmiotem specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*), w tym w przypadku olaparybu jak i bewacyzumabu [1].

Tabela 49. Profil bezpieczeństwa olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem; zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia, które wystąpiły u <10% pacjentów w którejkolwiek, będące przedmiotem specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*) w przypadku olaparybu jak i bewacyzumabu (n, %) [1].

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267	RR [95% CI]^^	Wartość p^^	NNH/NNT [95% CI]^^
Duszność §§	5 (1%)	1 (<1%)	2,50 [0,39; 16,08]	>0,05	-
Zmniejszony apetyt	1 (<1%)	1 (<1%)	0,50 [0,05; 4,77]	>0,05	-
Zaburzenia smaku	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Obrzęk¶	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej lub gardła	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Zawroty głowy	2 (<1%)	1 (<1%)	1,00 [0,13; 7,60]	>0,05	-
Niedrożność jelit ‡‡	12 (2%)	6 (2%)	1,00 [0,39; 2,55]	>0,05	-
Zaburzenia snu§§§	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Wysypka	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Choroba wieńcowa¶¶¶	2 (<1%)	1 (<1%)	1,00 [0,13; 7,60]	>0,05	-
Zawał serca****	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Wybrane zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w przypadku olaparybu					
Trombocytopenia ††††	9 (2%)	1 (<1%)	4,49 [0,74; 27,37]	>0,05	-
Wybrane zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w przypadku bewacyzumabu					
Zakrzepica żył / zapalenie żył ‡‡‡	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Zator§§§§	11 (2%)	1 (<1%)	5,49 [0,92; 33,02]	>0,05	-
Zakrzepica	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Przetoka¶¶¶¶	2 (<1%)	0	Peto OR= 4,49 [0,24; 85,08]	>0,05	-
Perforacja jelit *****	1 (<1%)	1 (<1%)	0,50 [0,05; 4,77]	>0,05	-
Zawał mięśnia sercowego †††††	0	5 (2%)	Peto OR=0,05 [0,00; 0,32]	**<0,05**	NNT=54 [24; 125]
Incydent naczyniowo-mózgowy ‡‡‡‡	0	2 (1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 0,94]	**<0,05**	NNT=134 [38; 3155]

^^obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; §§ Dane obejmują pacjentów z dusznością i dusznością wysiłkową; ¶ Dane obejmują pacjentów z obrzękiem i obrzękiem obwodowym; ‡‡ Dane obejmują pacjentów z niedrożnością jelit oraz tzw. niedrożnością przepuszczającą; §§§ Dane obejmują pacjentów z zaburzeniami snu i bezsennością; ¶¶¶ Dane obejmują pacjentów z chorobą wieńcową, dusznicą bolesną, niestabilną dławicą i dławicą Prinzmetala; ****dane obejmują pacjentów z niewydolnością serca i ostrym obrzękiem płuc; †††††dane obejmują pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i ostrym zawałem mięśnia sercowego; ‡‡‡ Dane obejmują pacjentów z zapaleniem żył, zakrzepowym zapaleniem żył, zakrzepicą żył głębokich, zakrzepicą żył nerkowych i zakrzepicą żylną; §§§§ Dane obejmują pacjentów z zatorowością, zatorowością płucną, niedrożnością naczyń i przejściowym atakiem niedokrwiennym; ¶¶¶¶ Dane obejmują pacjentów z przetoką, przetoką moczowo-płciową, przetoką

limfatyczną i przetoką odbytu; ***** Dane obejmują pacjentów z perforacją jelita i perforowanym zapaleniem wyrostka robaczkowego; ††††† Dane obejmują pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i ostrym zawałem mięśnia sercowego; ‡‡‡‡‡ Dane obejmują pacjentów z udarem naczyniowo-mózgowym i hemiplegią.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem wykazało:

- brak istotnych statystycznie (p>0,05) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia analizowanych poszczególnych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania o co najmniej 3 stopniu nasilenia, które raportowano u < 10% pacjentów w którejkolwiek z grup w trakcie leczenia lub do 30 dni po jego przerwaniu, jak i wszystkich wskazanych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, w tym w przypadku olaparybu;
- wybranych zdarzeń niepożądanych uznanych za zdarzenia specjalnego zainteresowania o co najmniej 3 stopniu nasilenia w przypadku bewacyzumabu, takich jak: zakrzepica żył/ zapalenie żył, zator, zakrzepica, przetoka, perforacja jelit;
- istotnie statystycznie (p<0,05) mniejsze ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego (NNT=54) oraz incydentu naczyniowo-mózgowego (NNT=134) uznanego za zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania w przypadku bewacyzumabu o co najmniej 3 stopniu nasilenia.

Zdarzenia niepożądane, prowadzące do przerwania dawkowania, zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia olaparybem

Przerwy w dawkowaniu olaparybu lub placebo z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiły u większego odsetka pacjentów stosujących olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem (54,4%) niż w grupie otrzymującej placebo + bewacyzumab (24,3%). Większość z tych przerw miała miejsce w fazie leczenia skojarzonego, a zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia olaparybem były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa olaparybu.

Tabela 50. Profil bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem; zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, prowadzące do przerwania dawkowania, zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia olaparybem (n, %) [1].

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania dawkowania leku	291 (54%)	65 (24%)	2,23 [1,80; 2,81]	**<0,05**	NNH=3 [2; 4]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki	220 (41%)	20 (7%)	5,49 [3,60; 8,49]	**<0,05**	NNH=2 [2; 3]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	109 (20%)	15 (6%)	3,63 [2,18; 6,09]	**<0,05**	NNH=6 [5; 9]

**obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem wykazało istotnie statystycznie (p<0,05) większe ryzyko wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania dawkowania leku (NNH=3 [95% CI: 2;4]),
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki (NNH=2 [95% CI: 2; 3]),
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (NNH=6 [95% CI: 5; 9]).

Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*)

Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane wystąpiły u 31% pacjentów w obu analizowanych grupach. Najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym, które występowało z większą częstością w przypadku pacjentów stosujących olaparyb i bewacyzumabu niż w przypadku chorych z grupy kontrolnej (placebo+bewacyzumab) była niedokrwistość (34 pacjentów [6%] w grupie olaparybu i 1 pacjent [<1%] w grupie kontrolnej). Najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym, które występowało z większą częstością w grupie kontrolnej niż w grupie badanej (olaparyb + bewacyzumab) było nadciśnienie (35 pacjentów [13%] w grupie kontrolnej i 48 pacjentów [9%] w grupie badanej).

Tabela 51. Profil bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem; ciężkie zdarzenia niepożądane (n, %) [1].

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267	RR [95% CI]^^	Wartość p^^	NNH/NNT [95% CI]^^
Jakiekolwiek	167 (31%)	83 (31%)	1,00 [0,81; 1,25]	>0,05	-
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane					
Nadciśnienie	48 (9%)	35 (13%)	0,68 [0,46; 1,03]	>0,05	-
Niedokrwistość *	34 (6%)	1 (<1%)	16,97 [2,98; 97,93]	**<0,05**	NNH=16 [11; 26]
Niedrożność jelit (ang. *intestinal obstruction*)†	16 (3%)	5 (2%)	1,60 [0,62; 4,17]	>0,05	-
Zator ‡	8 (1%)	1 (<1%)	3,99 [0,65; 24,55]	>0,05	-
Neutropenia§	5 (1%)	1 (<1%)	2,50 [0,39; 16,08]	>0,05	-
Ból brzucha¶	4 (1%)	2 (1%)	1,00 [0,22; 4,64]	>0,05	-
Trombocytopenia **	4 (1%)	1 (<1%)	2,00 [0,30; 13,26]	>0,05	-
Niedrożność jelit (ang. *ileus*)	3 (1%)	3 (1%)	0,50 [0,12; 2,15]	>0,05	-
Choroba wieńcowa ††	3 (1%)	1 (<1%)	1,50 [0,22; 10,43]	>0,05	-
Róża	3 (1%)	1 (<1%)	1,50 [0,22; 10,43]	>0,05	-
Gorączka	3 (1%)	1 (<1%)	1,50 [0,22; 10,43]	>0,05	-
Depresja	3 (1%)	0	Peto OR=4,49 [0,41; 49,75]	>0,05	-
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	3 (1%)	0	Peto OR=4,49 [0,41; 49,75]	>0,05	-

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267	RR [95% CI]^^	Wartość p^^	NNH/NNT [95% CI]^^
Zespół mielodysplastyczny	3 (1%)	0	Peto OR=4,49 [0,41; 49,75]	>0,05	-
Biegunka	2 (<1%)	2 (1%)	0,50 [0,09; 2,82]	>0,05	-
Duszność ‡‡	2 (<1%)	1 (<1%)	1,00 [0,13; 7,60]	>0,05	-
Infekcja	2 (<1%)	1 (<1%)	1,00 [0,13; 7,60]	>0,05	-
Niewydolność serca§§	2 (<1%)	0	Peto OR= 4,49 [0,24; 85,08]	>0,05	-
Zakażenie wirusem cytomegalii	2 (<1%)	0	Peto OR= 4,49 [0,24; 85,08]	>0,05	-
Przetoka¶¶	2 (<1%)	0	Peto OR= 4,49 [0,24; 85,08]	>0,05	-
Niedociśnienie	2 (<1%)	0	Peto OR= 4,49 [0,24; 85,08]	>0,05	-
Śródmiąższowa choroba płuc	2 (<1%)	0	Peto OR= 4,49 [0,24; 85,08]	>0,05	-
Torbiel chłonna (limfocele)	2 (<1%)	0	Peto OR= 4,49 [0,24; 85,08]	>0,05	-
Zapalenie płuc	2 (<1%)	0	Peto OR= 4,49 [0,24; 85,08]	>0,05	-
Zapalenie pęcherzyków płucnych	2 (<1%)	0	Peto OR= 4,49 [0,24; 85,08]	>0,05	-
Infekcje górnych dróg oddechowych* **	2 (<1%)	0	Peto OR= 4,49 [0,24; 85,08]	>0,05	-
Wymioty	2 (<1%)	0	Peto OR= 4,49 [0,24; 85,08]	>0,05	-
Perforacja jelit †††	1 (<1%)	2 (1%)	0,25 [0,03; 1,90]	>0,05	-
Niepokój	1 (<1%)	1 (<1%)	0,50 [0,05; 4,77]	>0,05	-
Rak piersi	1 (<1%)	1 (<1%)	0,50 [0,05; 4,77]	>0,05	-
Infekcje związane z wykorzystywanymi urządzeniami medycznymi (ang. *device-related infection*)	1 (<1%)	1 (<1%)	0,50 [0,05; 4,77]	>0,05	-
Wodonercze	1 (<1%)	1 (<1%)	0,50 [0,05; 4,77]	>0,05	-
Infekcja torbieli chłonnej (limfocele)	1 (<1%)	1 (<1%)	0,50 [0,05; 4,77]	>0,05	-
Białkomocz	1 (<1%)	1 (<1%)	0,50 [0,05; 4,77]	>0,05	-
Złamanie kręgosłupa	1 (<1%)	1 (<1%)	0,50 [0,05; 4,77]	>0,05	-
Ropień jamy brzusznej	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Ropień ściany brzucha	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Ostra białaczka szpikowa	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Obrzęk alergiczny	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Niedokrwistość aplastyczna	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267	RR [95% CI]^^	Wartość p^^	NNH/NNT [95% CI]^^
Ból pleców	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Bakteremia	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Zakażenie paciorkowcem beta-hemolizującym	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Powikłania w obrębie piersi związane z wykorzystywanymi urządzeniami medycznymi (ang. *device-related infection*)	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Rak oskrzeli	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Cementoplastyka	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Kamica żółciowa	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Niedokrwistość hemolityczna z przeciwciałami typu zimnego	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Niedokrwienne zapalenie jelita grubego	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Przepuklina przeponowa	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Uraz przepony	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Wydłużony odstęp QT w EKG	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Autoimmunologiczne zapalenie mózgu	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Rumień guzowaty	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Erytroblastoza	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Wyleczenie przepukliny brzusznej	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Infekcja oka	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Infekcja z gorączką	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Rozwarstwienie tętnicy udowej	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Złamanie kości udowej	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267	RR [95% CI]^^	Wartość p^^	NNH/NNT [95% CI]^^
Zaburzenia krwotoczne	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Nadwrażliwość	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Krwotok jelitowy	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Smołowate stolce	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Ból mięśniowo-szkieletowy ‡‡	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Obrzęk§§§	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Rak trzustki	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Ostre zapalenie trzustki	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Ropień miednicy	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Ropień okołoodbytniczy	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Szpiczak komórek plazmatycznych	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Nadciśnienie wrotne	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Ropień odbytu	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Rak płaskonabłonkowy	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Posocznica gronkowcowa	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Mikroangiopatia zakrzepowa	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Niedrożność moczowodu	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Zatrzymanie moczu	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Zakrzepica żył / zapalenie żył¶¶¶	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Wyjaławianie ran	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Zawał mięśnia sercowego ****	0	5 (2%)	Peto OR=0,05 [0,01; 0,32]	**<0,05**	NNT=54 [24; 125]
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	0	2 (1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 0,94]	**<0,05**	NNT=134 [38; 3155]
Zaparcia	0	2 (1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 0,94]	**<0,05**	NNT=134 [38; 3155]

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267	RR [95% CI]^^	Wartość p^^	NNH/NNT [95% CI]^^
Infekcja w miejscu wstrzyknięcia	0	2 (1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 0,94]	**<0,05**	NNT=134 [38; 3155]
Migotanie przedsionków	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Krwotok mózgowy	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Udar naczyniowo-mózgowy ††††	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Infekcyjne zapalenie pęcherzyka żółciowego	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Krwotok z żołądka	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Krwotoczne zapalenie żołądka	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Powiększenie tarczycy	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Utrudnione gojenie	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Przepuklina pooperacyjna	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Gromadzenie się płynu z jamy brzusznej	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Leukopenia	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Infekcja płuc	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Zapalenie opon mózgowych	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Pancytopenia	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Brodawkowaty rak tarczycy	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Paranowotworowe zapalenie skórno-mięśniowe	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Złamanie miednicy	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Zapalenie okołostawowe	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Torbiel włoskowata	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Wysypka	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Polip zatokowy	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Niedrożność jelita cienkiego	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Zaburzenia w obrębie ścięgien	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Przepuklina pępkowa	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267	RR [95% CI]^^	Wartość p^^	NNH/NNT [95% CI]^^
Infekcja dróg moczowych	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Urosepsa	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-

^^obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych; *Dane obejmują pacjentów z niedokrwistością, obniżonym poziomem hemoglobiny, obniżonym hematokrytem, zmniejszeniem liczby krwinek czerwonych, erytropenią, niedokrwistością makrocytową, niedokrwistością normochromiczną, niedokrwistością normochromową normocytarną i niedokrwistością normocytarną; † Dane obejmują pacjentów z niedrożnością jelit oraz tzw. niedrożnością przepuszczającą; ‡ Dane obejmują pacjentów z zatorowością, zatorowością płucną, niedrożnością naczyń i przejściowym atakiem niedokrwiennym; § Dane obejmują pacjentów z neutropenią, gorączką neutropeniczną, posocznicą neutropeniczną, zakażeniem związanym z neutropenią, obniżoną liczbą neutrofili, idiopatyczną neutropenią, granulocytopenią, zmniejszoną liczbą granulocytów lub agranulocytozą;¶ Dane obejmują pacjentów z bólami brzucha, bólami podbrzusza i bólami w nadbrzuszu.; ** Dane obejmują pacjentów z trombocytopenią, zmniejszoną produkcją płytek krwi, zmniejszoną liczbą płytek krwi ; †† Dane obejmują pacjentów z chorobą wieńcową, dusznicą bolesną, niestabilną dławicą i dławicą Prinzmetala ‡‡ Dane obejmują pacjentów z dusznością i dusznością wysiłkową; §§ Dane obejmują pacjentów z niewydolnością serca i ostrym obrzękiem płuc; ¶¶ Dane obejmują pacjentów z przetoką, przetoką moczowo-płciową, limfatyczną i odbytu; *** Dane obejmują pacjentów z infekcjami górnego układu oddechowego i zapaleniem oskrzeli; ††† Dane obejmują pacjentów z perforacją jelita i perforowanym zapaleniem wyrostka robaczkowego; ‡‡ Dane obejmują pacjentów z bólami mięśniowo-szkieletowymi, bólami mięśni i mięśniowo-szkieletowymi bólami klatki piersiowej; §§§ Dane obejmują pacjentów z obrzękiem i obrzękiem obwodowym; ¶¶¶ Dane obejmują pacjentów z zapaleniem żył, zakrzepowym zapaleniem żył, zakrzepicą żył głębokich, zakrzepicą żył nerkowych i zakrzepicą żylną; **** Dane obejmują pacjentów z zawałem mięśnia sercowego i ostrym zawałem mięśnia sercowego; †††† Dane obejmują pacjentów z udarem naczyniowo-mózgowym i hemiplegią.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem wykazało brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak i wszystkich raportowanych poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem:

- istotnie statystycznie (p<0,05) większego ryzyka wystąpienia niedokrwistości (ocenionej jako ciężkie zdarzenie niepożądane, NNH=16),
- istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszego ryzyka wystąpienia poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych takich jak: zawał mięśnia sercowego (NNT=54), zapalenie pęcherzyka żółciowego (NNT=134), zaparcia (NNT=134), infekcji w miejscu wstrzyknięcia (NNT=134).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia olaparybem

Tabela 52. Profil bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem; zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia olaparybem (n, %) [1].

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Jakiekolwiek	109 (20%)	15 (6%)	**3,63 [2,18; 6,09]**	**<0,05**	NNH=6 [5; 9]
Poszczególne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia olaparybem					
Niedokrwistość	19 (4%)	0	**Peto OR=4,63 [1,77; 12,17]**	**<0,05**	NNH=28 [18; 47]
Nudności	18 (3%)	1 (<1%)	**8,98 [1,55; 52,77]**	**<0,05**	NNH=33 [20; 94]

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Zmęczenie	8 (1%)	0	**Peto OR=4,54 [1,04; 19,87]**	**<0,05**	NNH=66 [34; 1 466]
Wymioty	5 (1%)	0	Peto OR=4,51 [0,70; 29,11]	>0,05	-
Ból stawów	3 (1%)	1 (<1%)	1,50 [0,22; 10,43]	>0,05	-
Ból brzucha	3 (1%)	0	Peto OR=4,49 [0,41; 49,75]	>0,05	-
Biegunka	3 (1%)	0	Peto OR=4,49 [0,41; 49,75]	>0,05	-
Zwiększony poziom kreatyniny we krwi	3 (1%)	0	Peto OR=4,49 [0,41; 49,75]	>0,05	-
Neutropenia	2 (<1%)	0	Peto OR=4,49 [0,24; 85,08]	>0,05	-
Zapalenie błony śluzowej	2 (<1%)	0	Peto OR=4,49 [0,24; 85,08]	>0,05	-
Infekcja wirusem cytomegalii	2 (<1%)	0	Peto OR=4,49 [0,24; 85,08]	>0,05	-
Podwyższony poziom glutamylotranspeptydazy	2 (<1%)	0	Peto OR=4,49 [0,24; 85,08]	>0,05	-
Zespół mielodysplastyczny	2 (<1%)	0	Peto OR=4,49 [0,24; 85,08]	>0,05	-
Ostre uszkodzenie nerek	2 (<1%)	0	Peto OR=4,49 [0,24; 85,08]	>0,05	-
Ból mięśni	1 (<1%)	1 (<1%)	0,50 [0,05; 4,77]	>0,05	-
Ból głowy	1 (<1%)	1 (<1%)	0,50 [0,05; 4,77]	>0,05	-
Niedokrwistość aplastyczna	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Zespół hemolityczno-mocznicowy	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Szpiczak komórek plazmatycznych	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Zapalenie osierdzia	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Zawroty głowy	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Infekcja oka	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Przepuklina przeponowa	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Zaburzenia żołądka i jelit	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Rak trzustki	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Ostre zapalenie trzustki	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Stan zapalny	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Złe samopoczucie	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Nadwrażliwość	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Infekcja	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Zapalenie płuc	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Zmniejszona liczba neutrofili	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Obniżenie masy ciała	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Wzrost masy ciała	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Rak oskrzeli	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Autoimmunologiczne zapalenie mózgu	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Przerzuty do wątroby	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Zawroty głowy	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Zaburzenia smaku	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Niepokój	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Zmieniony nastrój	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Przewlekła choroba nerek	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60]	>0,05	-
Zawał mięśnia sercowego	0	2 (1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 0,94]	**<0,05**	NNT=134 [38; 3155]
Krwotok w żołądku	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Gromadzenie płynu w jamie brzusznej	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Niedrożność jelit	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Zapalenie tkanki łącznej	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Zapalenie dziąseł	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Rak piersi	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-
Krwotok mózgowy	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17]	>0,05	-

**obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem wykazało:

- istotnie statystycznie (p<0,05) większe ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych

prowadzących do przerwania leczenia olaparybem/placebo (NNH=6 [95%CI: 5; 9]),

- istotnie statystycznie (p<0,05) większe ryzyko wystąpienia niedokrwistości (NNH=28), nudności (NNH=33), zmęczenia (NNH=66) prowadzących do przerwania leczenia olaparybem/placebo,
- istotnie statystycznie (p<0,05) mniejsze ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego prowadzącego do przerwania leczenia olaparybem/placebo (NNT=134),
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia pozostałych raportowanych poszczególnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia olaparybem/placebo.

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas trwania leczenia podtrzymującego bewacyzumabem

Tabela 53. Profil bezpieczeństwa olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem; zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas trwania leczenia podtrzymującego bewacyzumabem* (n, %) [1].

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]**
Jakiekolwiek	523 (98%)	255 (96%)	1,02 [1,00; 1,06]	>0,05	-
≥3 stopnia nasilenia	261 (49%)	114 (43%)	1,14 [0,97; 1,35]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0	2 (1%)	**Peto OR=0,05 [0,00; 0,94]**	**<0,05**	NNT=134 [38; 3155]
Ciężkie zdarzenia niepożądane	129 (24%)	65 (24%)	0,99 [0,77; 1,29]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania dawkowania	267 (50%)	51 (19%)	**2,61 [2,03; 3,41]**	**<0,05**	NNH=3 [2; 4]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	208 (39%)	16 (6%)	**6,49 [4,04; 10,56]**	**<0,05**	NNH=3 [2; 3]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	80 (15%)	10 (4%)	**3,99 [2,14; 7,53]**	**<0,05**	NNH=8 [6; 13]

*dane przedstawiono tylko dla okresu, kiedy bewacyzumab podawano równocześnie z olaparybem lub placebo; **obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w zakresie zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas trwania leczenia podtrzymującego bewacyzumabem wykazało:

- istotnie statystycznie (p<0,05) mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (NNT=134 [95% CI: 38; 3155),
- istotnie statystycznie (p<0,05) większe ryzyko wystąpienia: zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania dawkowania (NNH=3 [95% CI: 2; 4]), zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki (NNH=3 [95%CI: 2; 3]) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (NNH=8 [95%CI: 6; 13]),

- brak istotnych statystycznie różnic pod względem ryzyka wystąpienia: zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych o co najmniej 3 stopniu nasilenia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w przypadku bewacyzumabu

Tabela 54. Profil bezpieczeństwa olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem; zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas trwania leczenia podtrzymującego bewacyzumabem (n, %) [1].

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana N=535	Grupa kontrolna N=267	RR/Peto OR [95% CI]** Wartość p**	Grupa badana N=535	Grupa kontrolna N=267	RR/Peto OR [95% CI]** Wartość p**
	Wszystkich stopni nasilenia			≥3 stopnia nasilenia		
Nadciśnienie	245 (46%)	160 (60%)	**0,76 [0,67; 0,88] p<0,05 NNT=8 [5; 15]**	100 (19%)	81 (30%)	**0,62 [0,48; 0,80] p<0,05 NNT=9 [6; 19]**
Białkomocz	31 (6%)	40 (15%)	**0,39 [0,25; 0,60] p<0,05 NNT=11 [7; 21]**	5 (1%)	1 (<1%)	2,50 [0,39; 16,08] p>0,05
Ropień zęba	15 (3%)	4 (1%)	**1,87 [0,66; 5,34] p<0,05 NNH=76 [29; 83]**	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05
Zator tętnicy płucnej	7 (1%)	1 (<1%)	3,49 [0,57; 21,73] p>0,05	7 (1%)	1 (<1%)	3,49 [0,57; 21,73] p>0,05
Zakrzepica żylna	5 (1%)	2 (1%)	1,25 [0,28; 5,55] p>0,05	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05
Zakrzepica	5 (1%)	1 (<1%)	2,50 [0,39; 16,08] p>0,05	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17] p>0,05
Zator	4 (1%)	0	Peto OR=4,50 [0,56; 36,17] p>0,05	3 (1%)	0	Peto OR=4,49 [0,41; 49,75] p>0,05
Perforacja jelit	1 (<1%)	2 (1%)	0,25 [0,03; 1,90] p>0,05	1 (<1%)	2 (1%)	0,25 [0,03; 1,90] p>0,05
Rozejście się ran	1 (<1%)	1 (<1%)	0,50 [0,05; 4,77] p>0,05	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05
Wyjałowienie ran	1 (<1%)	1 (<1%)	0,50 [0,05; 4,77] p>0,05	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05
Zaburzenia krwotoczne	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05
Przewlekła niewydolność serca	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05
Ropień jamy brzucha	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05
Ropień ściany brzucha	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana N=535	Grupa kontrolna N=267	RR/Peto OR [95% CI]** Wartość p**	Grupa badana N=535	Grupa kontrolna N=267	RR/Peto OR [95% CI]** Wartość p**
	Wszystkich stopni nasilenia			≥3 stopnia nasilenia		
Przetoka odbytu	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05
Krwotok jelitowy	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05
Ropień odbytu	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05
Przetoka moczowo-płciowa	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05
Ropień okołoodbytniczy	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05
Ropień miednicy	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05
Ropień jamy ustnej	1 (<1%)	1 (<1%)	0,50 [0,05; 4,77] p>0,05	0	0	-
Ropień podskórny	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05	0	0	-
Ropień dziąsła	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05	0	0	-
Przetoka	1 (<1%)	0	Peto OR=4,48 [0,07; 286,60] p>0,05	0	0	-
Zawał mięśnia sercowego	0	4 (1%)	**Peto OR=0,05 [0,01; 0,39] p<0,05 NNT=67 [27; 172]**	0	4 (1%)	**Peto OR=0,05 [0,01; 0,39] p<0,05 NNT=67 [27; 172]**
Krwotok z żołądka	0	3 (1%)	**Peto OR=0,05 [0,00; 0,55] p<0,05 NNT=90 [31; 262]**	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17] p>0,05
Powikłanie rany	0	2 (1%)	**Peto OR=0,05 [0,00; 0,94] p<0,05 NNT=134 [38; 3 155]**	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17] p>0,05
Ostry zawał mięśnia sercowego	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17] p>0,05	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17] p>0,05
Krwotok mózgowy	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17] p>0,05	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17] p>0,05
Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17] p>0,05	0	0	-
Ropień	0	1 (<1%)	Peto OR=0,05 [0,00; 3,17] p>0,05	0	0	-

Grupa badana – olaparyb + bewacyzumab; Grupa kontrolna: placebo + bewacyzumab; **obliczone przez Autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w zakresie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania dotyczących bewacyzumabu, wykazało:

- istotnie statystycznie (p<0,05) mniejsze ryzyko wystąpienia: nadciśnienia (niezależnie od stopnia nasilenia [NNT=8], jak i nadciśnienia o co najmniej 3 stopniu nasilenia [NNT=9]), białkomoczu (niezależnie od stopnia nasilenia, NNT=11), zawału mięśnia sercowego (niezależnie od stopnia nasilenia [NNT=67], jak i zawału mięśnia sercowego o co najmniej 3 stopniu nasilenia [NNT=67]), krwotoku z żołądka (niezależnie od stopnia nasilenia, NNT=90), powikłań rany (niezależnie od stopnia nasilenia, NNT=134),
- istotnie statystycznie (p<0,05) większe ryzyko wystąpienia ropnia zęba niezależnie od stopnia nasilenia (NNH=76),
- brak istotnych statystycznie różnic pod względem ryzyka wystąpienia wszystkich pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w przypadku bewacyzumabu.

Zgony oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

6. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ KOMPARATORÓW STOSOWANYCH W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ

[redacted]W związku z tym przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych pod kątem identyfikacji badań, które mogłyby posłużyć do wykonania porównania pośredniego z badaniem PAOLA-1, z zastosowaniem wspólnego komparatora, tj. bewacyzumabu w dawce 15 mg/kg, stosowanego z chemioterapią a następnie w leczeniu podtrzymującym.

[redacted]

W poniższej tabeli przedstawiono zastawienie badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego bądź zestawienia wyników z badaniem PAOLA-1.

Tabela 56. Zestawienie badań zidentyfikowanych dla obserwacji (placebo) po uprzedniej chemioterapii - analiza możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z badaniem PAOLA-1 lub zestawienia wyników.

Badanie	Porównanie	Populacja	[redacted]	Możliwość wykorzystania do porównania pośredniego z PAOLA-1	Możliwość wykorzystania do zestawienia wyników z badaniem PAOLA-1
Badania, w których w jednym z ramion stosowano bewacyzumab – do porównania pośredniego z badaniem PAOLA-1 lub zestawienia wyników					
ICON7 [102]-	Standardowa chemioterapia (karboplatyna AUC 5	Pacjentki z rakiem jajnika,	Brak danych	NIE, brak wspólnego	NIE brak danych o HRD,

Badanie	Porównanie	Populacja	[redacted]	Możliwość wykorzystania do porównania pośredniego z PAOLA-1	Możliwość wykorzystania do zestawienia wyników z badaniem PAOLA-1
[126]	lub 6 + paklitaksel 175 mg/m^2 powierzchni ciała; 6 cykli co 3 tygodnie) wraz z bewacyzumabem w dawce 7,5 mg/kg (co 3 tygodnie przez 5-6 cykli), a następnie bewacyzumab w monoterapii (7,5 mg/kg; co 3 tygodnie, przez kolejnych 12 cykli lub do wystąpienia progresji choroby) vs Standardowa chemioterapia (karboplatyna AUC 5 lub 6 + paklitaksel 175 mg/m^2 powierzchni ciała; 6 cykli co 3 tygodnie	rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej we wczesnym stadium (stopień I-IIA wg FIGO, jasnokomórkowy lub niskozróżnicowany) lub zaawansowanym (stopień IIB do IV wg FIGO)		komparatora	w przypadku ramienia CTH + obserwacja kryterium nie stanowiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie, [redacted]
GOG-0218 [153]-[166]	Karboplatyna AUC 6+paklitaksel 175 mg/m^2 następnie placebo vs Karboplatyna AUC 6+paklitaksel 175 mg/m^2+bewacyzumab 15 mg/kg, następnie placebo vs Karboplatyna AUC 6+paklitaksel 175 mg/m^2+bewacyzumab 15 mg/kg, następnie bewacyzumab	Pacjentki z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (stopień III do IV wg FIGO), wcześniej nieleczone, [redacted]	Wyniki w podgrupie z mutacjami HRR (homologous recombination repair) [156], [redacted]	**Potencjalnie TAK**	**Potencjalnie TAK**
GEICO 1205/NOVA [130]-[131]	Karboplatyna AUC 6+paklitaksel 175 mg/m^2 (4 cykle) neoadjuwantowo vs Karboplatyna AUC 6+paklitaksel 175 mg/m^2 (4 cykle) neoadjuwantowo+bewacyzumab 15 mg /kg (>3 cykle)	Pacjentki z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (stopień III do IV wg FIGO), nieresekcyjny	-	NIE - Nieodpowiedni moment stosowania bewacyzumabu (tylko neoadjuwantowo)	NIE - Nieodpowiedni moment stosowania bewacyzumabu (tylko neoadjuwantowo)
mEOC/GOG 0241 [132]	Karboplatyna AUC 6+paklitaksel 175 mg/m^2 (4 cykle) vs Oksaliplatyna + kapecytabina vs Karboplatyna AUC 6+paklitaksel 175 mg/m^2+bewacyzumab 15 mg/kg, następnie bewacyzumab Vs	Pacjentki ze śluzowym, nabłonkowym rakiem jajnika w stadium FIGO II-IV lub po nawrocie po stadium I	-	NIE – nieodpowiednia populacja, tylko podtyp śluzowy, dodatkowo część pacjentek z rakiem nawrotowym	NIE – nieodpowiednia populacja, tylko podtyp śluzowy, dodatkowo część pacjentek z rakiem nawrotowym

Badanie	Porównanie	Populacja	[redacted]	Możliwość wykorzystania do porównania pośredniego z PAOLA-1	Możliwość wykorzystania do zestawienia wyników z badaniem PAOLA-1
	Oksaliplatyna+kapecytabina+bewacyzumab 15 mg/kg, następnie bewacyzumab				
IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39 [133]	Karboplatyna AUC 6+paklitaksel 175 mg/m^2+bewacyzumab 15 mg/kg+placebo vs Karboplatyna AUC 6+paklitaksel 175 mg/m^2+bewacyzumab 15 mg/kg+atezolizumab	Pacjentki z rakiem jajnika w stadium FIGO III-IV, po pierwotnej operacji cytoredukcyjnej z dużymi zmianami resztkowymi lub po CTH neoadjuwantowej i operacji odroczonej.	Brak danych	NIE – tylko abstrakt, nieodpowiednie porównanie i populacja [redacted] szczątkowe wyniki- badanie w toku	NIE – tylko abstrakt, szczątkowe wyniki, nieodpowiednia populacja [redacted] badanie w toku
Du i wsp. 2017 [134]	Karboplatyna 300-400 mg/m2+paklitaksel 135-175 mg/m2 vs Karboplatyna 300-400 mg/m2+paklitaksel 135-175 mg/m^2+bewacyzumab 5 mg/kg dożylnie vs Karboplatyna 300-400 mg/m2+paklitaksel 135-175 mg/m^2+bewacyzumab 200 mg dootrzewnowo	Pacjentki z rakiem jajnika w stadium FIGO III-IV, po cytoredukcji	Brak danych	NIE – dawkowanie bewacyzumabu uniemożliwia wykorzystanie któregokolwiek ramiona jako wspólnego komparatora, brak danych wskazujących na randomizowany charakter badania	NIE –brak danych wskazujących na randomizowany charakter badania, [redacted]
Badania, w których w jednym z ramion stosowano CTH – do zestawienia wyników z badaniem PAOLA-1					
PRIMA [15]-[18]	Niraparyb vs placebo (czyli obserwacja – brak aktywnej terapii podtrzymującej) W obu ramionach pacjentki przeszły chemioterapię opartą na związkach platyny (większość 6 cykli), po które uzyskały całkowitą lub częściową odpowiedź	Pacjentki z rakiem jajnika w stadium FIGO III-IV, po cytoredukcji z widocznymi zmianami resztkowymi [redacted]	TAK (w tym HRD bez *BRCA*)	NIE – brak wspólnego komparatora	TAK
VELIA [186]	Chemioterapia+placebo a następnie placebo w leczeniu podtrzymującym vs chemioterapia+veliparyb a następnie placebo w leczeniu podtrzymującym vs chemioterapia+veliparyb a następnie veliparyb w	Pacjentki z rakiem jajnika w stadium FIGO III-IV, niezależnie od obecności lub nie zmian resztkowych po cytpredukcji	TAK (w tym HRD bez *BRCA*)	NIE – brak wspólnego komparatora	NIE, z uwagi na inny moment randomizacji (przed chemioterapią), brak informacji o wymaganej odpowiedzi po chemioterapii opartej na związkach platyny

Badanie	Porównanie	Populacja	[redacted]	Możliwość wykorzystania do porównania pośredniego z PAOLA-1	Możliwość wykorzystania do zestawienia wyników z badaniem PAOLA-1
	leczeniu podtrzymującym				

AUC - Pole powierzchni pod krzywą [zależności stężenia leku we krwi od czasu]; CTH – chemioterapia; FIGO - fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique;* Międzynarodowa Federacja Lekarzy Położników i Ginekologów; HRD – zaburzenia [niedobór] rekombinacji homologicznej.

W toku przeszukania medycznych baz danych z zastosowaniem słów kluczowych dla wspólnego komparatora (bewacyzumabu) zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne III fazy o akronimie GOG-0218, w którym porównywano efekty stosowania chemioterapii złożonej z karboplatyny i paklitakselu stosowanej wraz z bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg, a następnie bewacyzumabu z monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego względem samej chemioterapii i placebo w leczeniu podtrzymującym. W poniższej tabeli dokonano analizy możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego badania PAOLA-1 [1]-[14] z badaniem GOG-0218 [153]-[166].

Tabela 57. Analiza możliwości przeprowadzenia porównania olaparybu stosowanego wraz z bewacyzumabem (po chemioterapii opartej na platynie, stosowanej wraz z bewacyzumabem) względem braku leczenia podtrzymującego (tj. stosowania chemioterapii opartej na związkach platyny, a następnie brakiem aktywnego leczenia podtrzymującego), z wykorzystaniem badań PAOLA-1 [1]-[14] i GOG-0218 [153]-[166].

Oceniane kluczowe aspekty dotyczące badania	PAOLA-1 [1]-[14]	GOG-0218 [153]-[166]	Komentarz
Metodyka badania	Badanie RCT III fazy, wieloośrodkowe (ośrodki w Austrii, Belgii, Danii, Finlandii, Francji, Niemczech, Włoszech, Monako, Hiszpanii, Szwecji i Japonii), prospektywne, podwójnie zaślepione, grupy równoległe. Rodzaj testowanej hipotezy: *superiority* względem placebo	Badanie III fazy, wieloośrodkowe (336 ośrodków klinicznych w USA, Kanadzie, Korei Południowej, Japonii), randomizowane, podwójnie zaślepione, grupy równoległe. Rodzaj testowanej hipotezy: *superiority*.	Taka sama metodyka obu badań
Populacja	- wiek ≥18 lat, - pacjentki z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika (stopień IIIB, IIIC lub IV według FIGO), pierwotnym rakiem otrzewnej i / lub rakiem jajowodu, - rak potwierdzony histologicznie jako (a) rak surowiczy o wysokim stopniu złośliwości lub (b) rak endometrialny o wysokim stopniu złośliwości lub (c) inny nabłonkowy,	- pacjentki w wieku ≥18 lat, - pacjentki z histologicznym rozpoznaniem nabłonkowego raka jajnika, pierwotnego raka otrzewnej lub raka jajowodu, stopnia III wg FIGO z jakąkolwiek makroskopową lub wyczuwalną palpacyjnie chorobą resztkową lub stopnia IV wg FIGO; - po zmianie protokołu badania: pacjenci z rakiem w III stopniu zaawansowania, u których największa maksymalna średnica	Podobne kryteria włączenia pod względem wieku, stopnia zaawansowania choroby wg FIGO, pochodzeniem raka (jajnik, jajowód lub otrzewna), niemniej jednak w badaniu GOG-0218 włączano szerszy zakres podtypów histologicznych (finalnie spośród zrekrutowanych pacjentek >90%

Oceniane kluczowe aspekty dotyczące badania	PAOLA-1 [1]-[14]	GOG-0218 [153]-[166]	Komentarz
	nieśluzowy rak jajnika u pacjentek z obecnością mutacji *BRCA*1 lub 2, - ukończenie schematu chemioterapii opartej na pochodnej platyny i taksanie przed randomizacją do badania (składającej się z minimum 6 i maksymalnie 9 cykli leczenia; jeśli terapia oparta na pochodnych platyny i taksanie została przerwana wcześniej z powodu toksyczności niehematologicznej związanej ze stosowanym leczeniem, pacjenci musieli otrzymać co najmniej 4 cykle chemioterapii; dopuszczalna była dożylna, dootrzewnowa lub neoadjuwantowa chemioterapia na bazie platyny; w przypadku terapii cotygodniowej za jeden cykl uznawano trzy tygodnie, cytoredukcja odroczona była dozwolona), - otrzymanie co najmniej 3 cykli bewacyzumabu (15 mg / kg co trzy tygodnie) w połączeniu z ostatnimi 3 cyklami chemioterapii opartej na związkach platyny, **W badaniu przedstawiono wyniki przeżycia w subpopulacji pacjentek z HRD oraz w subpopulacji pacjentek** [redacted]	resztkowego guza po zakończeniu operacji nie przekracza 1 cm, zostali określeni jako „optymalni"; wszystkie inne przypadki zostały zdefiniowane jako „nieoptymalne" [po zmianie protokołu badania włączane były również takie pacjentki, tj. ze zmianami resztkowymi <1 cm]; - pacjentki z następującymi histologicznymi typami raka nabłonkowego: surowiczy gruczolakorak, gruczolakorak endometrioidalny, gruczolakorak śluzowy, rak niezróżnicowany, gruczolakorak jasnokomórkowy, mieszany rak nabłonkowy, rak przejściowy, złośliwy nowotwór Brennera lub inny gruczolakorak. Jednak histologiczne cechy guza musiały być zgodne z pierwotnym gruczolakorakiem nabłonka Müllera. **W badaniu przedstawiono wyniki przeżycia (PFS, OS)** [redacted] **a także w subpopulacji pacjentek z mutacjami w genach związanych z procesem naprawy DNA drogą rekombinacji homologicznej; HRR.**	miało raka o niskim stopniu zróżnicowania [*grade* 2-3], a >80% surowiczego gruczolakoraka. W badaniu PAOLA-1 włączano pacjentki bez względu na status zmian resztkowych po zabiegu cytoredukcji (finalnie >65% pacjentek poddanych cytoredukcji nie miało makroskopowych zmian resztkowych), natomiast w badaniu GOG-0218 do 35% pacjentek miało nowotwór w stadium III [redacted] Główną różnicę pomiędzy badaniami stanowił fakt, że do badania PAOLA-1 rekrutowano pacjentki po chemioterapii opartej na związkach platyny+bewacyzumabie, natomiast do badania GOG-0218 pacjentki przed chemioterapią.
Porównanie	Grupa badana: Olaparyb w postaci tabletek – 300 mg/ 2x na dobę. Dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Lynparza® [19]/ proponowanym programem lekowym. Grupa kontrolna: leczenie podtrzymujące bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg stosowano przez maksymalnie 15 miesięcy (z uwzględnieniem okresu przed randomizacją).	Grupa badana I: standardowa chemioterapia - karboplatyna (AUC 6) + paklitaksel (175 mg/m^2 powierzchni ciała), podawane co 3 tygodnie przez 6 cykli + bewacyzumab 15 mg/kg co 3 tygodnie przez 5 cykli (tj. od 2 cyklu wraz z chemioterapią), a następnie kontynuacja stosowania bewacyzumabu w monoterapii przez dodatkowych 15 cykli (cykl 7-22 licząc od pierwszego cyklu chemioterapii) lub do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, w zależności co nastąpiło jako pierwsze. Grupa badana II: standardowa chemioterapia - karboplatyna (AUC 6) + paklitaksel (175 mg/m^2 powierzchni ciała), podawane co 3 tygodnie przez 6 cykli + bewacyzumab 15 mg/kg co 3 tygodnie przez 5 cykli (tj. od 2 cyklu wraz z chemioterapią), a następnie placebo przez dodatkowych 15 cykli (cykl 7-22 licząc od pierwszego cyklu chemioterapii) lub do momentu progresji	W obu badaniach po operacji cytoredukcji w jednym z ramion stosowano chemioterapię opartą na platynie wraz z bewacyzumabem podawanym w cyklach co 3 tygodnie (w badaniu PAOLA-1 łącznie przez 15 miesięcy bewacyzumab [po uwzględnieniu czasu trwania 1 cyklu wynoszącego 3 tygodnie - około 20 cykli], a w badaniu GOG-0218 do maksymalnie 21-22 cykli bewacyzumabu). Pomimo, że w obu badaniach w jednym z ramion pacjentki stosowały schemat zawierający chemioterapię opartą na pochodnych platyny wraz z bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg, a

Oceniane kluczowe aspekty dotyczące badania	PAOLA-1 [1]-[14]	GOG-0218 [153]-[166]	Komentarz
		choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, w zależności co nastąpiło jako pierwsze. Grupa kontrolna: standardowa chemioterapia - karboplatyna (AUC 5-6) + paklitaksel (175 mg/kg), podawane co 3 tygodnie przez 6 cykli + placebo od 2-6 cyklu, następnie placebo co 3 tygodnie przez 15 cykli (tj. w cyklach 7-22).	następnie bewacyzumab w leczeniu podtrzymującym, to randomizacja do grup miała miejsce na innym etapie terapii: w badaniu PAOLA-1 przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego, natomiast w badaniu GOG-0218 po operacji, a przed rozpoczęciem chemioterapii.
Metoda oceny HRD	Występowanie zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej (HRD) definiowano jako uzyskanie w teście myChoice HRD Plus (Myriad Genetic Laboratories) wyniku ≥42 lub obecność mutacji *BRCA* [1]. Zmiany genomowe związane z niedoborem rekombinacji homologicznej (HR), które badano w PAOLA-1, obejmują utratę heterozygotyczności w całym genomie (ang. *genome-wide loss of heterozygosity*, LOH), alleliczną nierównowagę telomeryczną (ang. *telomeric allelic imbalance*, TAI) i abberacje genomowe na dużą skalę (ang. *large scale transitions*, LST), które są miarami ciągłymi z wcześniej zdefiniowanymi kryteriami i punktacją. Złożony wskaźnik niestabilności genomu (GIS ang. *genomic instability score*, zwany również wskaźnikiem HRD) jest wyliczany na podstawie sumy niezależnie uzyskanych wyników z pomiarów poszczególnych zjawisk genomowych nagromadzonych w komórkach nowotworowych. Niższy wynik określa mniejsze prawdopodobieństwo niedoboru rekombinacji homologicznej (HR) w komórkach nowotworowych, a wyższy wynik określa wyższe prawdopodobieństwo niedoboru rekombinacji homologicznej (HR) w komórkach nowotworowych w czasie pobierania próbki z uwzględnieniem ekspozycji na czynniki uszkadzające DNA. Do określenia pozytywnego statusu GIS należy zastosować zatwierdzone wartości wskaźnika. Pozytywny status HRD można zdefiniować za pomocą złożonego wskaźnika GIS dotyczącego zmian genomowych związanych z niedoborem rekombinacji homologicznej (HR), zbadanych przez doświadczone laboratorium przy użyciu zwalidowanego testu [19].	DNA z guza i krew pacjentów z badania GOG-0218 zsekwencjonowano za pomocą BROCA, ukierunkowanego testu sekwencjonowania masowo równoległego, opracowanego na Uniwersytecie Waszyngtońskim. Wszystkie dostępne próbki DNA germinalnego wyekstrahowane z krwi zostały zsekwencjonowane. W celu usprawnienia wykrywania niedoboru HRR w tej grupie poprzez wykrycie mutacji somatycznych w genach HRR, zsekwencjonowano również DNA z tkanki nowotworowej z podgrupy tych pacjentów z ujemnym wynikiem testu germinalnego. Podzbiór genów, co do których przewiduje się wpływ na naprawę rekombinacji homologicznej (HRR) w przypadku mutacji, został wyselekcjonowany przed analizą na podstawie przeglądu dostępnej literatury i opinii ekspertów, w tym: ATM, ATR, BARD1, BLM, *BRCA*1, *BRCA*2, BRIP1, CHEK2, MRE11A , NBN, PALB2, RAD51C, RAD51D, RBBP8, SLX4 i XRCC2. Odczyty sekwencjonowania dopasowano do ludzkiego genomu referencyjnego (hg19). Warianty zidentyfikowano za pomocą GATK37 i Pindela po wyrównaniu indeksu i kalibracji jakości zasad. Zmiany liczby kopii (CNV) wykryto w próbkach linii zarodkowej [156].	Pomimo podobnego panelu ocenianych genów HRR, w obu badaniach zastosowano inne testy. W badaniu PAOLA-1 wyznaczono wskaźnik GIS, natomiast w badaniu GOG-0218 nie wyznaczano tego wskaźnika.

Oceniane kluczowe aspekty dotyczące badania	PAOLA-1 [1]-[14]	GOG-0218 [153]-[166]	Komentarz
	Oceniany panel genów HRR: ATM, BARD1, BRIP1, CHEK1, CHEK2, CDK12, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D i RAD54L [3]		
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia podtrzymującego olaparybem lub placebo wynosił 24 miesiące lub do momentu wystąpienia progresji choroby (zgodnie z oceną przeprowadzoną przez badaczy na podstawie zmodyfikowanych kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1) lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności terapii, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej, o ile pacjent odnosił korzyści z leczenia i nie wystąpiły u niego żadne inne kryteria kwalifikujące do przerwania leczenia.	Leczenie przerwano po wystąpieniu progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności, zakończenia wszystkich 22 cykli lub wycofania z badania — w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.	Podobnie zdefiniowany okres leczenia.
Oceniane punkty końcowe	- PFS - czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby (na podstawie badań obrazowych [tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny], według zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.) lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn - w ocenie badacza; - OS - czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn; - czas przeżycia do drugiej progresji - czas od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn; - czas od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (TFST); - czas od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu (TSST); - czas od randomizacji do przerwania leczenia lub zgonu; - najlepsza obiektywna odpowiedź na leczenie; - jakość życia - kwestionariusze EORTC QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*), EORTC QLQ-OV28 (ang. *EORTC Quality of Life Questionnaire for Ovarian Cancer Patients*) oraz EQ-5D-5L (ang. *The EuroQoL five dimensions, five level index*); - profil bezpieczeństwa – kryteria *Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) wersja 4.0.	- PFS - czas od rekrutacji do wystąpienia objawów radiologicznej progresji choroby (według kryteriów RECIST), wzrostu poziomu CA-125 według kryteriów *Gynecologic Cancer InterGroup*, ogólnego pogorszenia stanu zdrowia lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny. Zdefiniowanie progresji wyłącznie na podstawie podwyższonego poziomu CA-125 było dozwolone tylko po zakończeniu chemioterapii. Jeśli pacjenci pozostali wolni od progresji podczas ostatniej wizyty kontrolnej, dane dotyczące czasu przeżycia bez progresji zostały ocenzurowane w czasie ostatniej oceny radiologicznej; - OS - czas od randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny; - odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST (przy ocenie progresji choroby); - jakość życia kwestionariusz *Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovary* (FACT-O) *Trial Outcome Index* (TOI); - profil bezpieczeństwa - kryteria *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) wersja 3.0.	Podobnie zdefiniowane punkty końcowe: PFS, OS czy dotyczące bezpieczeństwa, niemniej jednak, **różnica w etapie terapii, na którym miała miejsce randomizacja w badaniach PAOLA-1 i GOG-0218 utrudnia wiarygodne porównanie wyników dla ww. punktów końcowych (w badaniu GOG-0218 okres raportowania wyników dla punktów końcowych obejmuje również fazę, w której pacjenci stosowali chemioterapię).**

Oceniane kluczowe aspekty dotyczące badania	PAOLA-1 [1]-[14]	GOG-0218 [153]-[166]	Komentarz
Metodyka oceny punktów końcowych	Dane z zakresu skuteczności klinicznej oraz ocena jakości życia chorych analizowane były w populacji ITT (tj. u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji, niezależnie od tego czy ostatecznie zostały poddane zaplanowanej interwencji, czy nie) [1]. Populacja FAS (ang. *full analysis set*) była zbieżna z populacją ITT [3]. Dane odnośnie bezpieczeństwa terapii oceniane były w populacji bezpieczeństwa obejmującej wszystkie pacjentki, które otrzymały ≥1 dawkę przydzielonego leku. W analizach jakości życia związanej ze stanem zdrowia w przypadku brakujących kwestionariuszy zastosowano podejście oparte na imputacji brakujących danych [1].	Analizę skuteczności klinicznej oraz ocenę jakości życia przeprowadzono w populacji ITT. Dane odnośnie bezpieczeństwa terapii oceniane były w populacji obejmującej wszystkie pacjentki, które otrzymały ≥1 dawkę przydzielonego leku.	Podobnie zdefiniowana metodyka oceny punktów końcowych.

HRD – zaburzenia procesu rekombinacji homologicznej; HRR – naprawa DNA metodę rekombinacji homologicznej; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby

Podsumowując, pomimo podobieństw w między innymi w metodyce badań (RCT, III fazy, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe), zbliżonych kryteriów włączenia pod względem wieku, stadium nowotworu czy jego pochodzenia (pierwotnej lokalizacji), podobnie zdefiniowanych punktów końcowych czy schemacie stosowanym przez pacjentki w jednej z grup (chemioterapia oparta na platynie+bewacyzumabie 15 mg/kg, a następnie bewacyzumab w leczeniu podtrzymującym), przeprowadzenie porównania pośredniego schematu zawierającego olaparyb+bewacyzumab w leczeniu podtrzymującym (po uprzednim stosowaniu chemioterapii opartej na platynie wraz z bewacyzumabem) względem braku aktywnego leczenia podtrzymującego (tj. placebo, po wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny) z wykorzystaniem wspólnego komparatora tj. bewacyzumabu w monoterapii, stosowanego w leczeniu podtrzymującym (po uprzednim stosowaniu chemioterapii opartej na platynie wraz z bewacyzumabem) w leczeniu pacjentek z subpopulacji z mutacjami HRD i [redacted] **było niemożliwe**, ze względu na:

- **różnice w etapie terapii, na którym przeprowadzono randomizację w badaniu PAOLA-1 (po chemioterapii) [1]-[14] a GOG-0218 [153]-[166] (przed chemioterapią);**
- **test za pomocą którego przeprowadzano ocenę statusu HRD (w badaniu GOG-0218 [153]-[166] nie wyznaczano wskaźnika GIS, a oceniani jedynie obecność lub nie określonych mutacji HRR);**

- **brak zdefiniowania w badaniu GOG-0218 kryterium odpowiedzi na leczenie wymaganej po ukończeniu chemioterapii opartej na związkach platyny.**

Z powyższych przyczyn niezasadne było również przeprowadzenie zestawienia wyników badań PAOLA-1 i GOG-0218.

Z uwagi na różnice w etapie terapii na którym przeprowadzono randomizację i brak innych badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy olaparybem stosowanym w leczeniu podtrzymującym, po wcześniejszym stosowaniu chemioterapii opartej na związkach platyny, a samą obserwacją (tj. brakiem aktywnego leczenia podtrzymującego), po chemioterapii opartej na związkach platyny [redacted] zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań randomizowanych, w których w którymkolwiek ramieniu oceniano efekty komparatora, tj. samej obserwacji stosowanej w leczeniu podtrzymującym, w zdefiniowanej subpopulacji pacjentek z HRD i z rakiem jajnika, jajowodu czy otrzewnej.

Odnaleziono randomizowane badanie III fazy PRIMA [15]-[18], spełniające w stosunkowo największym dostępnym stopniu powyższe założenia, którego wyniki przedstawiono w podrozdziale 6.1. Należy zaznaczyć, że w badaniu PRIMA oceniano efekt dodania innego inhibitora PARP w ramach leczenia podtrzymującego do terapii w ramach I linii leczenia, w porównaniu do placebo. Biorąc pdo uwagę efekt klasy inhibitorów PARP, wynikający z mechanizmu ich działania, badanie PRIMA dostarcza jednocześnie cennych danych z efektywności stosowania inhibitorów PARP [redacted]

6.1. ANALIZA EFEKTYWOŚCI KLINICZNEJ CHEMIOTERAPII OPARTEJ NA ZWIĄZKACH PLATYNY + BRAKU AKTYWNEJ TERAPII W RAMACH LECZENIA PODTRZYMUJĄCEGO, W LECZENIU PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ - badanie PRIMA

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych identyfikowano wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy o akronimie PRIMA [15]-[18], w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania niraparybu podawanego w ramach leczenia podtrzymującego, w porównaniu z placebo (tj. brakiem aktywnego leczenia podtrzymującego) w populacji dorosłych pacjentek z rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (stopień zaawansowania wg FIGO III-IV), które uzyskały całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię I linii opartą na pochodnej platyny (6-9 cykli). W badaniu przedstawiono również wyniki w subpopulacji pacjentek niedoborem rekombinacji homologicznej (HRD) (ang. *homologous recombination deficiency)* [15]-[18].

Ocena statusu HRD

Próbki guzów poddano centralnym testom w celu identyfikacji tych z niedoborem rekombinacji homologicznej (test myChoice, Myriad Genetics). Niedobór rekombinacji homologicznej zdefiniowano jako obecność patogennej mutacji *BRCA*, wynik co najmniej 42 punktów w teście my-Choice lub oba te kryteria spełnione łącznie. Wyniki testu przyjmują wartości w zakresie od 1 do 100, wyższe wyniki wskazując na większą liczbę nieprawidłowości genomowych - reprezentują kontinuum na podstawie utraty heterozygotyczności w całym genomie, allelicznej nierównowagi telomerycznej i abberracji genomowych na dużą skalę [15]. **Wartość >42 punkty, przyjęta w badaniu PRIMA jako granica obecności HRD, była analogiczna jak w badaniu PAOLA-1 [1]-[14].**

W okresie od lipca 2016 roku do czerwca 2018 roku, łącznie 773 pacjentki spełniające kryteria włączenia do badania przydzielone zostały losowo do dwóch grup [15]:

- grupy badanej, w której w ciągu 12 tygodni po chemioterapii opartej na związkach platyny stosowano niraparyb w stałej dawce 300 mg/1x dobę, doustnie, lub po zmianie protokołu, w zindywidualizowanej dawce (początkowo 200 mg/ 1x dobę u chorych z masą ciała poniżej 77 kg i/lub liczbą płytek krwi poniżej 150 000/m^3), w 28-dniowych cyklach przez 36 miesięcy lub do wystąpienia progresji choroby; N=487 (w tym 247 pacjentki z HRD);
- grupy kontrolnej, w której w ciągu 12 tygodni po chemioterapii opartej na związkach platyny stosowano placebo, w 28-dniowych cyklach przez 36 miesięcy lub do wystąpienia progresji

choroby; N=246 (w tym 126 pacjentek z HRD).

Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na odpowiedź na leczenie I rzutu (całkowitą lub częściową), zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej (tak lub nie) i status rekombinacji homologicznej (niedobór vs brak mutacji genów związanych z rekombinacją homologiczną vs nieokreślony status). Wszystkie grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych oraz klinicznych [15].

Progresję choroby określono na podstawie centralnej oceny radiologicznej i klinicznej przeprowadzonej w sposób zaślepiony, zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1). Progresję kliniczną stwierdzano, jeśli zwiększonemu poziomowi CA-125 towarzyszyły dowody histologiczne lub objawy kliniczne, określone w protokole badania. Badania metodą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wykonywane były co 12 tygodni do momentu przerwania leczenia [15].

Mediana okresu obserwacji w referencji [15] wyniosła 13,8 miesiąca dla początkowej analizy wyników przeżycia (dane zbierane do maja 2019).

W momencie odcięcia danych w maju 2019 roku w publikacji głównej [15], w leczenie przerwało w populacji ogólnej:

- w grupie badanej: 63,0% pacjentek, głównie z powodu progresji choroby (44,8%) czy z powodu zdarzeń niepożądanych (11,9%);
- w grupie kontrolnej: 65,9% pacjentek, głównie z powodu progresji choroby (65,9%), czy z powodu zdarzeń niepożądanych (2,0%).

Rozpatrując jedynie subpopulację pacjentek z HRD, leczenie przerwało:

- w grupie badanej: 50,6% pacjentek, głównie z powodu progresji choroby (32,7%) czy z powodu zdarzeń niepożądanych (11,0%);
- w grupie kontrolnej: 66,4% pacjentek, głównie z powodu progresji choroby (60,8%), czy z powodu zdarzeń niepożądanych (1,6%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival;* PFS) definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby w badaniach obrazowych (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.) lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny. Do określenia daty progresji choroby wykorzystano ocenę niezależnego komitetu radiologicznego i centralną ocenę kliniczną, które przeprowadzono w sposób zaślepiony [15].

Do drugorzędowych ocenianych punktów końcowych należały:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*; OS), definiowane jako czas od włączenia do badania do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny;
- odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST (stosowana do oceny PFS);
- jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL);
- czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TTST);
- czas do wystąpienia drugiej progresji choroby (PFS2);
- czas do wystąpienia progresji (definiowany na podstawie wzrostu poziomu markera CA-125);
- farmakokinetyka;
- bezpieczeństwo terapii (rodzaj i częstość występowania działań/ zdarzeń niepożądanych zgodnie z kryteriami *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE wersja 4.03) [15].

Jakość życia warunkowaną stanem zdrowia (HRQoL) oceniano za pomocą kwestionariusza *Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Symptom Index* (FOSI), kwestionariusza *European Quality of Life five-dimension, five-level* (EQ-5D-5L), kwestionariusza do ocen jakości życia *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (EORTC-QLQ-C30) wraz z modułem dedykowanym rakowi jajnika (EORTC-QLQ-OV28) [15].

Dane z zakresu skuteczności klinicznej oraz ocena jakości życia chorych analizowane były w populacji ITT. Dane odnośnie bezpieczeństwa terapii oceniane były w populacji obejmującej wszystkie pacjentki, które otrzymały ≥1 dawkę przydzielonego leku. Ogółem 5 pacjentek nie otrzymało żadnej dawki przydzielonego leczenia i zostało wykluczonych z analizy bezpieczeństwa [15].

Ogółem 373 pacjentki (50,3%) miały niedobór rekombinacji homologicznej (HRD), w tym 223 mutacje *BRCA* a 150 chorych HRD inne niż *BRCA*.
Spośród zrekrutowanych pacjentek z subpopulacji HRD:

- od 61,9 do 65,2% miało nowotwór w stadium III wg FIGO [15];
- od 92,1% do 94,7% miało raka o podtypie surowiczym [15];
- 66,7% do 66,8% otrzymało wcześniej 6 cykli chemioterapii opartej na związkach platyny [15];
- 96,8% do 97,2% stosowało wcześniej chemioterapię opartą na taksanach, 94,4% do 94,7% chemioterapię z karboplatyną, a 9,3% do 12,7% z cisplatyną;
- 73,8% do 74,9% uzyskało całkowitą odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny

Tabela 58. Opis metodyki badania o akronimie PRIMA [15]-[18].

Opis metodyki badania	
Metodyka badania	Badanie III fazy, wieloośrodkowe (181 ośrodków klinicznych w 20 krajach), randomizowane, podwójnie zaślepione, grupy równoległe. Rodzaj testowanej hipotezy: *superiority*. <u>Główne kryteria włączenia</u>: - wiek ≥18 roku życia, - histologicznie potwierdzony surowiczy lub endometrialny rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*) w stopniu zaawansowania III lub IV wg FIGO; pacjenci w stadium III, którzy przeszli operację cytoredukcyjną, musieli mieć chorobę resztkową, chyba że przeszli terapię neoadjuwantową, - pacjentki po co najmniej 4 cyklach chemioterapii opartej na związkach platyny (np. karboplatynie, oksaliplatynie lub cisplatynie); dopuszczalna operacja odroczona lub chemioterapia dootrzewnowa; - całkowita lub częściowa (brak mierzalnych zmian >2 cm) odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, zgodnie z kryteriami RECIST, poziom CA-125 w prawidłowym zakresie, albo obniżenie poziomu CA-125 o ponad 90% podczas terapii pierwszego rzutu, ze stabilizacją przez co najmniej 7 dni (tj. brak wzrostu >15%), - zgoda na testowanie pod względem HRD - pacjentki z guzem HRD-dodatnim, zdefiniowanym przez obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji genu *BRCA* lub wynik HRD ≥42; wynik badania HRD powinien być dostępny przed randomizacją. Próbka guza może zostać przekazana do badania HRD przed badaniem przesiewowym, jeśli wydaje się, że pacjent spełnia inne wymagania kwalifikacyjne. Aby ułatwić wczesne testowanie, osobny formularz świadomej zgody (ICF) przeznaczony dla testów HRD był dostępny do podpisania przed wykonaniem testu; po zmianie protokołu badanie włączano pacjentki bez względu na status mutacji HRD, - ujemny wynik testu ciążowego (z surowicy, na obecność ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej) w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym, w ciągu 72 godzin przed otrzymaniem pierwszej dawki przydzielonej terapii, - pacjentki po menopauzie, bez miesiączki przez > 1 rok, poddane sterylizacji chirurgicznej, gotowe do stosowania odpowiedniej antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży lub wyrażające zgodę na powstrzymanie się od czynności, które mogą spowodować ciążę, od momentu rejestracji do 3 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku, - stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG, - odpowiednia funkcja szpiku kostnego, nerek, wątroby - świadoma zgoda na udział w badaniu. Powyższe kryteria włączenia pochodzą z pełnotekstowej publikacji [15]. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 14.4.) na podstawie danych z protokołu do publikacji [15].
Populacja	Pacjentki z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (stopień III do IV wg FIGO), wcześniej nieleczone, z odpowiedzią na chemioterapię opartą o związki platyny [redacted]
Grupa badana	Niraparyb w leczeniu podtrzymującym, N=487.
Grupa kontrolna	Placebo w leczeniu podtrzymującym, N=246.
Okres leczenia i obserwacji	Okres leczenia: do 36 cykli terapii podtrzymującej lub do wystąpienia progresji choroby. Mediana okresu obserwacji: w referencji [15] wyniosła 13,8 miesiąca.
Dawka	<u>Grupa badana:</u> w ciągu 12 tygodni po uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny pacjentki stosowały niraparyb (doustnie) w ramach leczenia podtrzymującego, w stałej dawce 300 mg/1x dobę; w 28-dniowych cyklach przez 36 miesięcy lub wystąpienia progresji choroby. Po zmianie protokołu stosowano dawkę zindywidualizowaną tj. początkowo 200 mg/1x dobę u pacjentek o masie ciała poniżej 77 kg, z liczbą płytek krwi poniżej 150 000/mm^3 lub spełniające oba powyższe warunki. <u>Grupa kontrolna:</u> w ciągu 12 tygodni po uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny pacjentki stosowały placebo imitujące niraparyb [redacted] **[201]**

Opis metodyki badania	
Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	W momencie odcięcia danych w maju 2019 roku w publikacji głównej [15], w populacji ogólnej leczenie przerwało: - w grupie badanej: 63,0% pacjentek, głównie z powodu progresji choroby (44,8%) czy z powodu zdarzeń niepożądanych (11,9%); - w grupie kontrolnej: 65,9% pacjentek, głównie z powodu progresji choroby (65,9%), czy z powodu zdarzeń niepożądanych (2,0%). Nie podano informacji na temat utraty pacjentów z okresu obserwacji (prawdopodobnie nie utracono żadnego). W momencie odcięcia danych w maju 2019 roku w publikacji głównej [15], w populacji ogólnej leczenie przerwało: - w grupie badanej: 63,0% pacjentek, głównie z powodu progresji choroby (44,8%) czy z powodu zdarzeń niepożądanych (11,9%); - w grupie kontrolnej: 65,9% pacjentek, głównie z powodu progresji choroby (65,9%), czy z powodu zdarzeń niepożądanych (2,0%). Nie podano informacji na temat utraty pacjentów z okresu obserwacji (prawdopodobnie nie utracono żadnego).
Oceniane punkty końcowe	**Definicja**
Czas przeżycia wolny od progresji; PFS	Pierwszorzędowy punkt końcowy Definiowany jako czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby w badaniach obrazowych (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.) lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny. Do określenia daty progresji choroby wykorzystano ocenę niezależnego komitetu radiologicznego i centralną ocenę kliniczną, które przeprowadzono w sposób zaślepiony.
Czas przeżycia całkowitego; OS	Czas od randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny.
Odpowiedź na leczenie	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST (przy ocenie progresji choroby)
Farmakokinetyka	Punkt końcowy nie stanowiący przedmiotu zainteresowania w niniejszej analizie klinicznej
Jakość życia (HRQoL)	Jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza *Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Symptom Index* (FOSI), kwestionariusza *European Quality of Life five-dimension, five-level* (EQ-5D-5L), kwestionariusza do ocen jakości życia *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) (EORTC-QLQ-C30) wraz z modułem dedykowanym rakowi jajnika (EORTC-QLQ-OV28)
TFST	Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej
PFS2	Czas do wystąpienia drugiej progresji choroby
Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane oceniano i klasyfikowano zgodnie z kryteriami *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) wersja 4.03.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Analizę skuteczności klinicznej oraz ocenę jakości życia przeprowadzono w populacji ITT. Dane odnośnie bezpieczeństwa terapii oceniane były w populacji obejmującej wszystkie pacjentki, które otrzymały ≥1 dawkę przydzielonego leku.	

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki pochodzące z pełnotekstowej publikacji [15] (wraz z Suplementami), abstraktów konferencyjnych [16], [18], [redacted]

Dane z zakresu skuteczności przedstawiono w subpopulacji pacjentek z HRD, co w największym stopniu odpowiadało założeniom przyjętym dla komparatora jakim była obserwacja (po chemioterapii opartej na pochodnych platyny) w niniejszej Analizie klinicznej. Dane z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ogólnej pacjentek (status HRD ma większe znaczenie w przypadku skuteczności, niż bezpieczeństwa).

Szczegółowy opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu przedstawiono w Aneksie w rozdziale 15.10.

6.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ CHEMIOTERAPII OPARTEJ NA ZWIĄZKACH PLATYNY + BRAKU AKTYWNEJ TERAPII W RAMACH LECZENIA PODTRZYMUJĄCEGO, W LECZENIU PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ - badanie PRIMA

Czas przeżycia wolny od progresji choroby

Wstępne wyniki przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie zaślepionego komitetu

Wstępne wyniki przeżycia wolnego od progresji choroby przeprowadzono, gdy u 154 pacjentek z HRD wystąpiła progresja choroby lub zgon. W momencie analizy mediana okresu obserwacji wynosiła 13,8 miesiąca (zakres: <1 do 28,0 miesięcy; data odcięcia zbierania danych: maj 2019) [15].

Tabela 59. Skuteczność kliniczna terapii podtrzymującej niraparybem względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana, 95% CI [miesiące]), w subpopulacji pacjentek z HRD [15], [16], [18].

Punkt końcowy	Grupa badana Niraparyb	Grupa kontrolna Placebo	HR [95% CI]*	Różnica median [miesiące] ^	Wartość p*
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (po medianie obserwacji wynoszącej 13,8 miesiąca) w subpopulacji pacjentek z HRD	21,9 [19,3; NE]	10,4 [8,1; 12,1]	0,43 [0,31; 0,59]	**11,5**	**<0,001**
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (po medianie obserwacji wynoszącej 13,8 miesiąca) w subpopulacji pacjentek z mutacjami *BRCA*	22,1 [19,3; NE] Liczba zdarzeń: 49/152 (32,2%)	10,9 [8,0; 19,4] Liczba zdarzeń:40/71 (56,3%)	0,40 [0,27; 0,62]	**11,2**	**<0,001**
Czas przeżycia wolny od progresji choroby (po medianie obserwacji wynoszącej 13,8 miesiąca) w subpopulacji pacjentek z HRD innymi niż *BRCA*	19,6 [13,6; NE] Liczba zdarzeń: 32/95 (33,7%)	8,2 [6,7; 16,8] Liczba zdarzeń: 33/55 (60,0%)	0,50 [0,31; 0,83]	**11,4**	**0,006**

NE – niemożliwe do oszacowania; * dane przedstawione w publikacji [15] wraz z suplementem. ^wartości obliczone na podstawie danych z referencji.

Stosowanie w terapii podtrzymującej niraparybu w porównaniu z placebo, po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny wiąże się z istotnym statystycznie (p<0,05) wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby w:

- subpopulacji pacjentek z HRD (HR=0,43; 95% CI 0,31; 0,59; wydłużenie mediany o 11,5 miesiąca);
- subpopulacji pacjentek z mutacjami *BRCA* (HR=0,40; 95% CI: 0,27; 0,62; wydłużenie mediany o 11,2 miesiąca);
- **subpopulacji pacjentek z mutacjami HRD innymi niż *BRCA* (HR=0,50; 95% CI: 0,31; 0,83;** wydłużenie mediany o 11,4 miesiąca**).**

Mediana przeżycia wolnego od progresji w subpopulacji pacjentek stosujących placebo, po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, z HRD innymi niż *BRCA* wynosiła 8,2 miesiąca [15]**.**

[redacted]

Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej

W momencie odcięcia zbierania danych w maju 2019 roku, dojrzałość danych dotyczących czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej wynosiła 47% w ogólnej populacji pacjentek uczestniczących w badaniu PRIMA [15]; nie odniesiono się do stopnia dojrzałości danych w subpopulacji pacjentek z HRD.

Tabela 61. Skuteczność kliniczna terapii podtrzymującej niraparybem względem placebo; czas do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (mediana, 95% CI [miesiące]), w subpopulacji pacjentek z HRD [15].

Punkt końcowy	Grupa badana Niraparyb, N=247	Grupa kontrolna Placebo, N=126	HR [95% CI]*	Wartość p
Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (po medianie obserwacji wynoszącej 13,8 miesiąca) w subpopulacji pacjentek z HRD	NE [24,7; NE]	13,7 [11,6; 19,3]	0,46 [0,33; 0,64]	**<0,05^**

NE – niemożliwe do oszacowania; *dane przedstawione w publikacji [15] wraz z suplementem; ^wartości oszacowane na podstawie 95% CI przedstawionego w referencji.

Stosowanie w terapii podtrzymującej niraparybu w porównaniu z placebo, po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny wiąże się z istotnym statystycznie (p<0,05) wydłużeniem czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej, w subpopulacji pacjentek z HRD (HR=0,46 95% CI: 0,33; 0,64).

Mediana czasu do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej w subpopulacji pacjentek stosujących placebo, po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, z HRD wynosiła 13,7 miesiąca [15]**.**

Czas przeżycia do drugiej progresji choroby

W momencie odcięcia zbierania danych w maju 2019 roku, dojrzałość danych dotyczących czasu przeżycia do drugiej progresji choroby wynosiła 20% w ogólnej populacji pacjentek uczestniczących w badaniu PRIMA [15]; nie odniesiono się do stopnia dojrzałości danych w subpopulacji pacjentek z HRD.

Tabela 62. Skuteczność kliniczna terapii podtrzymującej niraparybem względem placebo; czas przeżycia do drugiej progresji choroby (mediana, 95% CI [miesiące]), w subpopulacji pacjentek z HRD [15].

Punkt końcowy	Grupa badana Niraparyb, N=247	Grupa kontrolna Placebo, N=126	HR [95% CI]*	Wartość p
Czas przeżycia do drugiej progresji choroby, w subpopulacji pacjentek z HRD	NE	NE	0,84 [0,49; 1,45]	>0,05^

NE – niemożliwe do oszacowania; *dane przedstawione w publikacji [15] wraz z suplementem; ^wartości oszacowane na podstawie 95% CI przedstawionego w referencji.

Stosowanie w terapii podtrzymującej niraparybu w porównaniu z placebo, po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny wiąże się z brakiem istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy pod względem czasu do drugiej progresji choroby, w subpopulacji pacjentek z HRD (HR=0,484 95% CI: 0,49; 1,45).

Mediana czasu do drugiej progresji choroby w subpopulacji pacjentek stosujących placebo, po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, z HRD nie była możliwa do oszacowania, z uwagi na niedojrzałość danych [15]**.**

Przeżycie całkowite

Wstępne wyniki przeżycia całkowitego opublikowano w referencji [15] – dane zbierano do maja 2019 roku (mediana okresu obserwacji: 13,8 miesięcy). Dojrzałość danych w populacji ogólnej wynosiła 10,8%; nie odniesiono się do stopnia dojrzałości danych w subpopulacji pacjentek z HRD.

Tabela 63. Skuteczność kliniczna terapii podtrzymującej niraparybem względem placebo; czas przeżycia całkowitego, w subpopulacji pacjentek z HRD [15].

Punkt końcowy	Grupa badana Niraparyb, N=247	Grupa kontrolna Placebo, N=126	HR [95% CI]*	Wartość p*
Subpopulacja pacjentek z HRD - szacowane prawdopodobieństwo przeżycia w czasie 24 miesięcy, (%)	91%	85%	0,61 [0,27; 1,39]	>0,05^

HRD – zaburzenia procesu rekombinacji homologicznej; * dane przedstawione w publikacji [15] wraz z suplementem; ^wartości oszacowane na podstawie 95% CI przedstawionego w referencji.

Stosowanie w terapii podtrzymującej niraparybu w porównaniu z placebo, po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny wiąże się z brakiem istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy pod względem prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w czasie 24 miesięcy, w subpopulacji pacjentek z HRD (HR=0,484 95% CI: 0,49; 1,45).

Mediana czasu przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentek stosujących placebo, po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, z HRD nie była możliwa do oszacowania, z uwagi na niedojrzałość danych [15]**.**

[redacted]

6.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA CHEMIOTERAPII OPARTEJ NA ZWIĄZKACH PLATYNY + BRAKU AKTYWNEJ TERAPII W RAMACH LECZENIA PODTRZYMUJĄCEGO, W LECZENIU PACJENTEK Z NOWO ZDIAGNOZOWANYM, ZAAWANSOWANYM, NABŁONKOWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM OTRZEWNEJ – badanie PRIMA

[redacted]

Tabela 64. Profil bezpieczeństwa terapii podtrzymującej niraparybem względem placebo, w populacji ogólnej pacjentek z badania PRIMA (n, %) [15].

Zdarzenie/działanie niepożądane	Grupa badana Niraparyb, N=484	Grupa kontrolna Placebo, N=244	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]*
Ogólny profil bezpieczeństwa					
Jakiekolwiek zdarzenia niepożądane	478 (98,8%)	224 (91,8%)	1,08 [1,04; 1,13]	**<0,05**	**NNH=14 [8; 25]**
Jakiekolwiek zdarzenia	341 (70,5%)	46 (18,9%)	3,74 [2,89; 4,91]	**<0,05**	**NNH=1 [1; 2]**

Zdarzenie/działanie niepożądane	Grupa badana Niraparyb, N=484	Grupa kontrolna Placebo, N=244	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]*
niepożądane o ≥3 stopniu nasilenia					
Działania niepożądane	466 (96,3%)	168 (68,9%)	1,40 [1,29; 1,54]	**<0,05**	**NNH=3 [2; 4]**
Działania niepożądane o ≥3 stopniu nasilenia^	316 (65,3%)	16 (6,6%)	9,96 [6,26; 16,08]	**<0,05**	**NNH=1 [1; 1]**
Ciężkie zdarzenia niepożądane	156 (32,2%)	32 (13,1%)	2,46 [1,75; 3,49]	**<0,05**	**NNH=5 [4; 7]**
Ciężkie działania niepożądane	118 (24,4%)	6 (2,5%)	9,91 [4,56; 21,85]	**<0,05**	**NNH=4 [3; 5]**
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	58 (12,0%)	6 (2,5%)	4,87 [2,20; 10,94]	**<0,05**	**NNH=10 [7; 17]**
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki leku	343 (70,9%)	20 (8,2%)	8,65 [5,73; 13,25]	**<0,05**	**NNH=1 [1; 1]**
Zdarzenia niepożądane do czasowego wstrzymania dawkowania	385 (79,5%)	44 (18,0%)	4,41 [3,39; 5,82]	**<0,05**	**NNH=1 [1; 1]**
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	2 (0,4%)	1 (0,4%)	1,01 [0,13; 7,68]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów w grupie badanej					
Anemia o dowolnym stopniu nasilenia	307 (63,4%)	43 (17,6%)	3,60 [2,75; 4,79]	**<0,05**	**NNH=2 [1; 2]**
Anemia o ≥3 stopniu nasilenia	150 (31,0%)	4 (1,6%)	18,90 [7,42; 48,87]	**<0,05**	**NNH=3 [2; 4]**
Nudności o dowolnym stopniu nasilenia	278 (57,4%)	67 (27,5%)	2,09 [1,69; 2,62]	**<0,05**	**NNH=3 [2; 4]**
Nudności o ≥3 stopniu nasilenia	6 (1,2%)	2 (0,8%)	1,51 [0,35; 6,53]	>0,05	-
Trombocytopenia o dowolnym stopniu nasilenia	222 (45,9%)	9 (3,7%)	12,44 [6,64; 23,65]	**<0,05**	**NNH=2 [2; 2]**
Trombocytopenia o ≥3 stopniu nasilenia	139 (28,7%)	1 (0,4%)	70,07 [12,52; 398,19]	**<0,05**	**NNH=3 [3; 4]**
Zaparcia o dowolnym stopniu nasilenia	189 (39,0%)	46 (18,9%)	2,07 [1,57; 2,76]	**<0,05**	**NNH=4 [3; 7]**
Zaparcia o ≥3 stopniu nasilenia	1 (0,2%)	0 (0%)	Peto OR=4,50 [0,07; 286,05]	>0,05	-
Zmęczenie o dowolnym stopniu nasilenia	168 (34,7%)	72 (29,5%)	1,18 [0,94; 1,49]	>0,05	-
Zmęczenie o ≥3 stopniu nasilenia	9 (1,9%)	1 (0,4%)	4,54 [0,75; 27,64]	>0,05	-
Obniżenie liczby płytek krwi o dowolnym stopniu	133 (27,5%)	3 (1,2%)	22,35 [7,67; 66,11]	**<0,05**	**NNH=3 [3; 4]**

Zdarzenie/działanie niepożądane	Grupa badana Niraparyb, N=484	Grupa kontrolna Placebo, N=244	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]*
nasilenia					
Obniżenie liczby płytek krwi o ≥3 stopniu nasilenia	63 (13,0%)	0 (0%)	Peto OR=5,18 [3,00; 8,95]	**<0,05**	**NNH=7 [6; 9]**
Neutropenia o dowolnym stopniu nasilenia	128 (26,4%)	16 (6,6%)	4,03 [2,49; 6,63]	**<0,05**	**NNH=5 [4; 6]**
Neutropenia o ≥3 stopniu nasilenia	62 (12,8%)	3 (1,2%)	10,42 [3,53; 31,20]	**<0,05**	**NNH=8 [6; 12]**
Ból głowy o dowolnym stopniu nasilenia	126 (26,0%)	36 (14,8%)	1,76 [1,27; 2,48]	**<0,05**	**NNH=8 [5; 19]**
Ból głowy o ≥3 stopniu nasilenia	2 (0,4%)	0 (0%)	Peto OR=4,51 [0,24; 85,13]	>0,05	-
Bezsenność o dowolnym stopniu nasilenia	119 (24,6%)	35 (14,3%)	1,71 [1,22; 2,43]	**<0,05**	**NNH=9 [6; 24]**
Bezsenność o ≥3 stopniu nasilenia	4 (0,8%)	1 (0,4%)	2,02 [0,31; 13,39]	>0,05	-
Wymioty o dowolnym stopniu nasilenia	108 (22,3%)	29 (11,9%)	1,88 [1,29; 2,75]	**<0,05**	**NNH=9 [6; 21]**
Wymioty o ≥3 stopniu nasilenia	4 (0,8%)	2 (0,8%)	1,01 [0,22; 4,69]	>0,05	-
Ból brzucha o dowolnym stopniu nasilenia	106 (21,9%)	75 (30,7%)	0,71 [0,56; 0,92]	**<0,05**	**NNT=11 [6; 46]**
Bol brzucha o ≥3 stopniu nasilenia	7 (1,4%)	1 (0,4%)	3,53 [0,57; 21,94]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie dostępnych danych; ^zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, w ocenie badacza.

Ogólny profil bezpieczeństwa był korzystniejszy w przypadku stosowania placebo w porównaniu z aktywną terapią podtrzymującą, tj. niraparybem.

Stosowanie w terapii podtrzymującej niraparybu w porównaniu z placebo, po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, w populacji ogólnej pacjentek wiąże się z:

- brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:
    - zgonu;
    - nudności o ≥3 stopniu nasilenia;
    - zaparcia o ≥3 stopniu nasilenia;
    - zmęczenia, w tym o ≥3 stopnia nasilenia;
    - bólu głowy o ≥3 stopniu nasilenia;
    - wymiotów o ≥3 stopniu nasilenia;
    - bólu brzucha o ≥3 stopniu nasilenia;
- istotnie statystycznie (p<0,05) większym ryzykiem wystąpienia:
    - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (NNH=14), w tym o ≥3 stopniu nasilenia

(NNH=1);
    - działań niepożądanych (NNH=3), w tym o ≥3 stopniu nasilenia (NNH=1);
    - ciężkich zdarzeń niepożądanych (NNH=5);
    - ciężkich działań niepożądanych (NNH=4);
    - zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (NNH=10), redukcji dawki (NNH=1) czy czasowego wstrzymania dawkowania (NNH=1);
    - anemii (NNH=2), w tym o ≥3 stopniu nasilenia (NNH=3);
    - nudności (NNH=3);
    - trombocytopenii (NNH=2), w tym o ≥3 stopniu nasilenia (NNH=3);
    - zaparć (NNH=4);
    - obniżenia liczby płytek krwi (NNH=3), w tym o ≥3 stopniu nasilenia (NNH=7);
    - neutropenii (NNH=5), w tym o ≥3 stopniu nasilenia (NNH=8);
    - bólu głowy (NNH=8);
    - bezsenności (NNH=9);
    - wymiotów (NNH=9);
- istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia bólu brzucha (NNT=11);

w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 13,8 miesiąca.

W populacji ogólnej pacjentek, w grupie placebo (tj. pacjentek poddanych jedynie obserwacji po chemioterapii opartej na związkach platyny) [15], nie odnotowano żadnego przypadku przerwania terapii z powodu mielosupresyjnych zdarzeń niepożądanych (tj. trombocytopenii, neutropenii, leukopenii, anemii, pancytopenii).

Spośród zdarzeń niepożądanych w grupie kontrolnej stosującej placebo, najczęściej raportowanych (z częstością ≥10%) należały: ból brzucha (30,7%), zmęczenie (29,5%), nudności (27,5%), biegunka (22,5%), ból stawów (19,3%), zaparcia (18,9%), anemia (17,6%), ból głowy (14,8%), bezsenność (14,3%), kaszel (14,3%), zmęczenie (astenia; 12,7%), duszności (12,3%), wzdęcia brzucha (12,3%), wymioty (11,9%), zawroty głowy (10,7%), infekcja wirusowa górnych dróg oddechowych (10,2%) [15].

6.2. ZESTAWIENIE WYNIKÓW BADAŃ DLA INTERWENCJI WNIOSKOWANEJ I KOMPARATORÓW

W poniższych tabelach przedstawiono porównanie metodyki i kluczowych informacji na temat charakterystyki populacji pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z badań dla interwencji wnioskowanej (olaparybu stosowanego w ramach terapii podtrzymującej) oraz komparatora (obserwacji).

Tabela 65. Porównanie kluczowych informacji o metodyce badań dla interwencji wnioskowanej i komparatora.

	Badanie dla interwencji wnioskowanej	Badania dla komparatora - obserwacji
	PAOLA-1 [1]-[14]	**PRIMA [15]-[18]**
Projekt badania	RCT, III faza, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione	RCT, III faza, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione
Kluczowe informacje o włączonej populacji	- wiek ≥18 lat, - rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej (FIGO IIIB[5]-IV; surowiczy lub endometrialny, o wysokim stopniu złośliwości [grade], lub inny nabłonkowy, niesluzowy rak jajnika u pacjentek z obecnością mutacji *BRCA1* lub 2); - ukończenie chemioterapii opartej na pochodnej platyny i taksanie (6-9 cykli); dopuszczalna była dożylna, dootrzewnowa lub neoadjuwantowa chemioterapia na bazie platyny; - otrzymanie co najmniej 3 cykli bewacyzumabu (15 mg / kg co trzy tygodnie) w połączeniu z ostatnimi 3 cyklami chemioterapii opartej na związkach platyny; - uzyskanie częściowej lub całkowitej odpowiedzi na chemioterapię.	- wiek ≥18 lat, **-** surowiczy lub endometrialny rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*) w stopniu zaawansowania III lub IV wg FIGO; pacjenci w stadium III, którzy przeszli operację cytoredukcyjną, musieli mieć chorobę resztkową, chyba że przeszli terapię neoadjuwantową, - pacjentki po co najmniej 4 cyklach chemioterapii opartej na związkach platyny (np. karboplatynie, oksaliplatynie lub cisplatynie); dopuszczalna operacja odroczona lub chemioterapia dootrzewnowa; **- całkowita lub częściowa (brak mierzalnych zmian >2 cm) odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny**
Moment randomizacji	**Po** chemioterapii opartej na pochodnych platyny+bewacyzumabie i uzyskaniu odpowiedzi na leczenie	**Po** chemioterapii opartej na pochodnych platyny i uzyskaniu odpowiedzi na leczenie
Porównanie	Leczenie podtrzymujące: Olaparyb (tabletki, 300 mg/2x dobę)+bewacyzumab (15 mg/kg) vs placebo+bewacyzumab (15 mg/kg co 3 tygodnie)	Leczenie podtrzymujące: Niraparyb (doustnie, w stałej dawce 300 mg/1x dobę; w 28-dniowych cyklach przez 36 miesięcy lub wystąpienia progresji choroby. Po zmianie protokołu stosowano dawkę zindywidualizowaną tj. początkowo 200 mg/1x dobę u pacjentek o masie ciała poniżej 77 kg, z liczba

[5] Zgodnie z kryteriami FIGO z 1988 roku; zgodnie z aktualnymi kryteriami FIGO z 2014 roku, odpowiada to stadium IIIA i IV.

	Badanie dla interwencji wnioskowanej	Badania dla komparatora - obserwacji
	PAOLA-1 [1]-[14]	**PRIMA [15]-[18]**
		płytek krwi poniżej 150 000/mm^3 lub spełniające oba powyższe warunki) vs placebo (tj. brak aktywnej terapii podtrzymującej)
Okres leczenia	Olaparyb – 24 miesiące lub do wystąpienia progresji choroby lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności terapii, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej, o ile pacjent odnosił korzyści z leczenia i nie wystąpiły u niego żadne inne kryteria kwalifikujące do przerwania leczenia Bewacyzumab - do 15 miesięcy (z uwzględnieniem okresu przed randomizacją) [łącznie 22 cykle]	Okres leczenia: do 36 cykli terapii podtrzymującej lub do wystąpienia progresji choroby.
Dostępne dane w subpopulacjach	- subpopulacja z HRD (*BRCA* lub inne); - subpopulacja z mutacjami *BRCA1/2*; - subpopulacja z HRD innymi niż *BRCA*; - subpopulacja po cytoredukcji i brakiem makroskopowych zmian resztkowych; - subpopulacja po cytoredukcji i obecnymi makroskopowymi zmianami resztkowymi; - subpopulacja z HRD, wysokiego ryzyka (III stopień wg FIGO i obecność zmian resztkowych po cytoredukcji lub pacjentki po chemioterapii neoadjuwantowej lub IV stopień wg FIGO); [redacted]	**- subpopulacja pacjentek z zaburzeniami procesu naprawy drogą rekombinacji homologicznej HRD, w tym *BRCA* i HRD innymi niż *BRCA*,** [redacted]
Metoda detekcji HRD, mutacji *BRCA*	Test myChoice HRD Plus (Myriad); wynik równy 42 lub wyższy wskazywał na HRD	Test myChoice (Myriad); wynik równy 42 lub wyższy wskazywał na HRD

*grupa badana w największym stopniu odpowiadająca terapii stosowanej w grupie kontrolnej w badaniu PAOLA-1.

Zarówno PAOLA-1 [1]-[14] jak i PRIMA [15]-[18] były randomizowanymi, wieloośrodkowymi, podwójnie zaślepionymi badaniami klinicznymi III fazy, przeprowadzonymi w układzie grup równoległych. Populację ogólną w badaniach stanowiły pacjentki dorosłe, z surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, o wysokim stopniu złośliwości (tj. niskim stopniu zróżnicowania, ang. *high grade*) w stopniu zaawansowania III lub IV wg FIGO, u których uzyskano odpowiedź całkowitą lub częściową na chemioterapię opartą na związkach platyny. Kryteria kwalifikacji do obu badań zakładały włączenie ogólnej populacji pacjentek, niezależnie od statusu HRD, przy czym zaplanowano analizę w podgrupach wypdrębnionych ze względu na obecność lub brak HRD. W obu próbach klinicznych HRD definiowano jako obecność mutacji *BRCA1/2* lub wynik wynoszący co najmniej 42 w teście myChoice (Myriad). Niemniej jednak istniały pewne różnice pomiędzy badaniami:

- do badania PAOLA-1 kwalifikowano również pacjentki z innymi nabłonkowymi, nieśluzowymi rakami jajnika u pacjentek z obecnością mutacji *BRCA1* lub 2, jednak finalnie odsetek pacjentek z podtypem histologicznym innymi niż surowiczy czy endometrialny był niewielki (do 3% w przypadku subpopulacji z HRD);
- do badania PAOLA-1 włączano pacjentki bez względu na wynik cytoredukcji (tj. obecność zmian resztkowych lub nie), natomiast do badania PRIMA kwalifikowano pacjentki w stadium III z widocznymi zmianami resztkowymi po pierwotnej operacji cytoredykcyjnej, nieoperowane pacjentki w stadium III lub w dowolnym stadium IV, jak również chore, które otrzymały chemioterapię neoadjuwantową, zatem populacje wyjściowo bardziej obciążoną (o gorszym rokowaniu);
- w badaniu PAOLA-1 wymagane było stosowanie bewacyzumabu wraz z chemioterapią, a następnie bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym, a w badaniu PRIMA nie było takiego wymogu – zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia z protokołu badania, pacjenci u których miał być stosowany bewacyzumab w leczeniu podtrzymującym byli wykluczani, natomiast dopuszczano udział chorych, którzy stosowali bewacyzumab wraz z chemioterapią, ale nie mogli kontynuować jego przyjmowania w leczeniu podtrzymującym z uwagi np. na działania niepożądane, przy czym zastrzeżno, że ostania dawka bewacyzumabu mogła być podana ≥28 dni przed zgodą na udział w badaniu.

W badaniu PAOLA-1 oraz PRIMA [15]-[18], [redacted]

Tabela 66. Porównanie kluczowych informacji o populacji pacjentek włączonej do badań dla interwencji wnioskowanej i komparatora [redacted]

Cecha	Badanie dla interwencji wnioskowanej				Badanie dla komparatora	
	PAOLA-1 [1]-[14]				PRIMA [15]-[18]	
	Subpopulacja z HRD		Subpopulacja z mutacjami *BRCA*		Subpopulacja z HRD	
	Olaparyb + bewacy-zumab N=255	Placebo + bewacy-zumab N=132	Olaparyb + bewacy-zumab N=157	Placebo + bewacy-zumab N=80	Niraparyb, N=247	Placebo, N=126
Wiek, mediana (zakres) [lata]	58,0 (32,0–77,0)	58,0 (35,0–82,0)	57,0 (37,0–77,0)	56,0 (35,0–82,0)	58 (32-83)	58 (33-82)

Cecha		Badanie dla interwencji wnioskowanej				Badanie dla komparatora	
		PAOLA-1 [1]-[14]				PRIMA [15]-[18]	
		Subpopulacja z HRD		Subpopulacja z mutacjami *BRCA*		Subpopulacja z HRD	
		Olaparyb + bewacy-zumab N=255	Placebo + bewacy-zumab N=132	Olaparyb + bewacy-zumab N=157	Placebo + bewacy-zumab N=80	Niraparyb, N=247	Placebo, N=126
Lokalizacja pierwotnego guza, n (%)	**Jajnik**	217 (85%)	118 (89%)	135 (86%)	73 (91%)	201 (81,4%)	105 (83,3%)
	Jajowód	24 (9%)	5 (4%)	15 (10%)	2 (3%)	32 (13,0%)	13 (10,3%)
	Otrzewna	14 (5%)	9 (7%)	7 (4%)	5 (6%)	14 (5,7%)	8 (6,3%)
Stopień zaawansowania wg FIGO, n (%)	**III**	182 (71%)	90 (68%)	113 (71%)	54 (68%)	III ogółem: 161 (65,2%) IIIb: 10 (4,0%) IIIc: 140 (56,7%)	III ogółem: 78 (61,9%) IIIb: 9 (7,1%) IIIc: 67 (53,2%)
	IV	73 (29%)	42 (32%)	44 (28%)	26 (33%)	86 (34,8%)	48 (38,1%)
Stopień zaawansowania/wynik operacji cytoredukcyjnej, n (%)		Pozostała masa resztkowa po cytoredukcji (bez względu na rodzaj): 79 (32%) Brak makroskopowych resztek po cytoredukcji (bez względu na rodzaj): 166 (68%)	Pozostała masa resztkowa po cytoredukcji (bez względu na rodzaj): 43 (35%) Brak makroskopowych resztek po cytoredukcji (bez względu na rodzaj): 81 (65%)	Pozostała masa resztkowa po cytoredukcji (bez względu na rodzaj): 47 (31%) Brak makroskopowych resztek po cytoredukcji (bez względu na rodzaj): 105 (69%)	Pozostała masa resztkowa po cytoredukcji (bez względu na rodzaj): 21 (29%) Brak makroskopowych resztek po cytoredukcji (bez względu na rodzaj): 52 (71%)	W populacji ogólnej: stadium III, bez widocznych zmian resztkowych po cytoredukcji odroczonej: N=128	W populacji ogólnej: stadium III, bez widocznych zmian resztkowych po cytoredukcji odroczonej: N=62
Stopień zróżnicowania (ang. *grade*), n (%)		Niskozróżnicowany (ang. *high grade*) na podstawie kryteriów włączenia				Niskozróżnicowany (ang. *high grade*) na podstawie kryteriów włączenia	
Podtyp histologiczny, n (%)	**Surowiczy**	242 (95%)	124 (94%)	150 (96%)	75 (91%)	234 (94,7%)	116 (92,1%)
	Endometrialny	9 (4%)	4 (3%)	4 (3%)	3 (4%)	5 (2,0%)	6 (4,8%)
	Inny	4 (2%)	4 (3%)	3 (2%)	2 (3%)	8 (3,2%)	4 (3,2%)
Odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, n (%)	**Brak objawów choroby**	150 (59%)¶	71 (54%)¶	92 (59%)¶	42 (53%)¶	bd	bd
	Całkowita	52 (20%)	26 (20%)	35 (22%)	18 (23%)	185 (74,9%)	93 (73,8%)
	Częściowa	53 (21%)	35 (27%)	30 (19%)	20 (25%)	62 (25,1%)	33 (26,2%)

Cecha	Badanie dla interwencji wnioskowanej				Badanie dla komparatora	
	PAOLA-1 [1]-[14]				PRIMA [15]-[18]	
	Subpopulacja z HRD		Subpopulacja z mutacjami *BRCA*		Subpopulacja z HRD	
	Olaparyb + bewacy-zumab N=255	Placebo + bewacy-zumab N=132	Olaparyb + bewacy-zumab N=157	Placebo + bewacy-zumab N=80	Niraparyb, N=247	Placebo, N=126
Liczba cykli chemioterapii opartej na związkach platyny	6-9 cykli na podstawie kryteriów włączenia				6 cykli: 66,8% 7-9 cykli: 21,1%	6 cykli: 66,7% 7-9 cykli: 22,2%

Optymalna cytoredukcja - zmiany resztkowe <1 cm; suboptymalna cytoredukcja – zmiany resztkowe >1 cm:¶ Żaden z objawów choroby nie został zdefiniowany jako brak mierzalnej lub możliwej do oceny zmiany chorobowej po operacji cytoredukcyjnej oraz brak radiologicznych objawów choroby i normalny poziom CA-125 po chemioterapii.

Populacja pacjentek uczestniczących w badaniach PAOLA-1 i PRIMA była niemal identyczna pod względem wieku, którego mediana w przypadku subpopulacji z HRD wynosiła 58 lat w obu badaniach.

Dominującą **lokalizacją nowotworu** w obu badaniach był jajnik (≥81,4%). Rokowanie w raku jajnika jest uzależnione od stopnia zróżnicowania histologicznego (ang. *grade*; złośliwości histologicznej); słabo zróżnicowane nowotwory (G2 lub G3) wiążą się z gorszym rokowaniem niż nowotwory dobrze zróżnicowane (G1) [201]. Niezależnie od lokalizacji nowotworu zgodnie z kryteriami włączenia u chorych uczestniczących we włączonych do analizy badaniach guz cechował się **niskim stopniem zróżnicowania** (G2 lub G3).

Najczęściej obserwowanym nowotworem w badaniach był rak o **surowiczym podtypie histologicznym**, który występował u >92% pacjentek z HRD w badaniu PAOLA-1 jak i PRIMA (częstość występowania podobna w obu badaniach). Pozostałe podtypy histologiczne tj. raki endometrialne lub inne występowały u niewielkiego odsetkka pacjentek, który był porównywalny w obu badaniach.

Kolejnym istotnym czynnikiem wpływającym na rokowanie jest **stopień zaawansowania nowotworu wg klasyfikacji FIGO** - wraz z wyższym stopniem zaawansowania znacznie obniżają się wskaźniki przeżycia, osiągając najniższe wartości w przypadku stadium IV, czyli obecności odległych przerzutów [201].

Stopień zaawansowania choroby u większości pacjentek (>61%) z HRD uczestniczących we włączonych do analizy badaniach został określony jako III wg FIGO, chore ze stopniem IV stanowiły w zależności od ramienia 29-32% osób w badaniu PAOLA-1 a w badaniu PRIMA odsetek ten był nieco wyższy, i stanowił 34,8%-38,1% w zależności od ramienia.

Innym ważnym czynnikiem wpływającym na rokowanie w raku jajnika jest **wielkość zmian resztkowych pozostawionych po pierwotnym zabiegu chirurgicznym**. Zabiegi prowadzące do uzyskania całkowitej cytoredukcji guza prowadziły do wydłużenia czasu do progresji choroby, w porównaniu do zabiegów, podczas których całkowita resekcja nowotworu była niemożliwa. Wykazano, że każde zwiększenie o 10% masy guza usuniętej podczas maksymalnej cytoredukcji wydłuża o 5,5% przeżycie całkowite [201]. We włączonych do analizy badaniach w różny sposób przedstawiano informacje na temat wyniku zabiegu cytoredukcyjnego; rozpatrując założenia dotyczące komparatorów w analizie klinicznej, istotny aspekt stanowi klasyfikacja chorych do grupy wysokiego ryzyka (ang. *high risk*) lub niskiego ryzyka nawrotu. Wynika to z faktu, że zgodnie z aktualnie obwiązującym programem lekowym [230], bewacyzumab w dawce 7,5 mg/kg jest refundowany w grupie pacjentek wysokiego ryzyka, która definiowana jest jako stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm (suboptymalna cytoredukcja; wymagane jest opisanie resztkowych zmian nowotworowych pozostawionych po operacji z określeniem wielkości w centymetrach). W badaniu PAOLA-1 grupę wysokiego ryzyka zdefiniowano jako III stopień wg FIGO i obecność zmian resztkowych po cytoredukcji lub pacjentki po chemioterapii neoadjuwantowej lub IV stopień wg FIGO, zatem nie odniesiono się wielkości zmian resztkowych w cm; a odsetek pacjentek bez zmian resztkowych był wysoki i wynosił >70%. [redacted]

Pod względem **liczby otrzymanych cykli chemioterapii**, populacja pacjentek była podobna we włączonych badaniach i wynosiła 6-9 cykli opartych na pochodnej platyny. Odpowiedź częściową obserwowano u podobnego odsetka pacjentek w obu badanach tj. PAOLA-1 i PRIMA (odpowiednio 21%-27% i 25,1%-26,2%). Niemniej jednak w badaniu PAOLA-1 u ponad połowy pacjentek nie występowały objawy choroby, a w badaniu PRIMA nie uwzględniono takiej kategorii chorych.

Podsumowując, populacje chorych pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, uczestniczących w badaniach włączonych do analizy klinicznej były heterogenne pod względem części cech związanych z chorobą, w tym istotnych czynników rokowniczych (zmian po zabiegu cytoredukcji, stopnia zaawansowania choroby) co stanowi istotne ograniczenie przy porównaniu i interpretacji zestawienia wyników dla interwencji wnioskowanej i komparatora.

[redacted]

6.2.1. ZESTAWIENE WYNIKÓW Z ZAKRESU SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DLA INTERWENCJI WNIOSKOWANEJ I KOMPARATORA, Z BADAŃ WŁACZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

W poniższych tabelach zestawiono wyniki dla najważniejszych punktów końcowych, odnoszących się do wskaźników przeżycia, z zakresu skuteczności klinicznej z badania PAOLA-1 [1]-[14] z wynikami badań dla komparatorów w poszczególnych subpopulacjach pacjentów.

W poniższych tabelach wartości HR wraz z 95% przedziałem ufności (CI) pochodziły z referencji do poszczególnych badań, wartości p oszacowano na podstawie przedziałów ufności (dokładne wartości p przedstawiono w badaniach znajdują się w rozdziałach ze szczegółowymi wynikami badań). Dodatkowo oszacowano różnicę median.

Tabela 67. Porównanie wyników z zakresu przeżycia wolnego od progresji choroby z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatora [redacted]

Badanie	Definicja PFS	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	HR [95% CI], wartość p
Badanie dla interwencji wnioskowanej					
PAOLA-1 [1]-[14]	Czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby (na podstawie badań obrazowych [tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny], według zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.) lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn - w ocenie badacza Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny i bewacyzumabie Dojrzałość danych 59%, data odcięcia zbierania danych: marzec 2019	-	**Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab - Mediana [miesiące] n/N (%)**	**Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab - Mediana [miesiące] n/N (%)**	-
		HRD (w tym *BRCA*)	37,2 87/255 (34%)	17,7 92/132 (70%)	**0,33 [0,25; 0,45], p<0,05 Różnica median: 19,5 miesiąca**
		HRD (ale bez *BRCA*)	28,1 bd	16,6 bd	**0,43 [0,28; 0,66] p<0,05 Różnica median: 11,5 miesiąca**
		BRCA1/2	37,2 41/157 (26%)	21,7 49/80 (61%)	**0,31 [0,20; 0,47] p<0,05 Różnica median: 15,5 miesiąca**
		Zabieg cytoredukcji i brak makroskopowej choroby resztkowej po zabiegu	bd 135/323 (42%)	bd 104/160 (65%)	**0,54 [0,42; 0,71] p<0,05**
		Zabieg cytoredukcji i obecna makroskopowa choroba resztkowa po zabiegu	bd 113/176 (64%)	bd 71/88 (81%)	**0,63 [0,47; 0,85] p<0,05**
		HRD: guz III stopnia zaawansowania wg FIGO i obecność zmian resztkowych po cytoredukcji lub chore po chemioterapii neoadjuwantowej lub chore z chorobą w stadium IV wg FIGO	36,0 77/177 (43,5%)	16,0 67/89 (75,3%)	**0,39 [0,28; 0,54] p<0,05 Różnica median: 20 miesięcy**
		HRD: III stopień zaawansowania bez zmian resztkowych po cytoredukcji	Nie osiągnięto 10/78 (12,8%)	22,1 25/43 (58,1%)	**0,15 [0,07; 0,30] p<0,05**
Badanie dla komparatora – obserwacji [placebo/braku zastosowania aktywnej terapii podtrzymującej], po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, [redacted]					
PRIMA	Czas od randomizacji do wystąpienia	-	**Grupa badana**	**Grupa kontrolna**	-

Badanie	Definicja PFS	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	HR [95% CI], wartość p
[15]-[18]	obiektywnej progresji choroby w badaniach obrazowych (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.) lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny. Do określenia daty progresji choroby wykorzystano ocenę niezależnego komitetu radiologicznego i centralną ocenę kliniczną, które przeprowadzono w sposób zaślepiony Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny.		**Niraparyb, mediana [95% CI] [miesiące]**	**Placebo, mediana [95% CI] [miesiące]**	
		HRD (po medianie obserwacji wynoszącej 13,8 miesiąca)	21,9 [19,3; nie oszacowano]	10,4 [8,1; 12,1]	**0,43 [0,31; 0,59]** **p<0,05** **Różnica median: 11,5 miesiąca**
		HRD, ale inne niż *BRCA* (po medianie obserwacji wynoszącej 13,8 miesiąca)	19,6 [13,6; nie oszacowano] Liczba zdarzeń: 32/95 (33,7%)	8,2 [6,7; 16,8] Liczba zdarzeń: 33/55 (60,0%)	**0,50 [0,31; 0,83]** **p<0,05** **Różnica median: 11,4 miesiąca**
		BRCA1/2	22,1 [19,3; NE] Liczba zdarzeń: 49/152 (32,2%)	10,9 [8,0; 19,4] Liczba zdarzeń:40/71 (56,3%)	**0,50 [0,31; 0,83]** **Różnica median: 11,4 miesiąca** **p<0,001** **Różnica median: 11,2 miesiąca**
		stadium III, bez widocznych zmian resztkowych po cytoredukcji odroczonej (po medianie obserwacji wynoszącej 13,8 miesiąca)	19,3	11,0	**0,58 [0,374; 0,902];** **p<0,05** **Różnica median: 8,3 miesiąca**

bd - brak danych.

Zarówno w badaniu PAOLA-1 jak i PRIMA, wykazano, że zastosowanie inhibitora PARP w leczeniu podtrzymującym pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, wiąże się z istotnym wydłużeniem mediany przeżycia wolnego od progresji choroby, niezależnie od sposobu zdefiniowano HRD tj.:

- w subpopulacji pacjentek z HRD (tj. mutacjami BRCA1/2 lub innymi zaburzeniami) [HR dla porównania grupy badanej i kontrolnej w badaniu PAOLA-1: 0,33, różnica median 19,5 miesiąca; HR dla porównania grupy badanej i kontrolnej w badaniu PRIMA 0,43, różnica median 11,5 miesiąca];
- **w subpopulacji pacjentek z HRD innymi niż BRCA1/2 [HR dla porównania grupy badanej i kontrolnej w badaniu PAOLA-1: 0,43, różnica median 11,5 miesiąca; HR dla porównania grupy badanej i kontrolnej w badaniu PRIMA: 0,50, różnica median 11,4 miesiąca];**
- w subpopulacji z HRD pod postacią mutacji BRCA1/2 [HR dla porównania grupy badanej i kontrolnej w badaniu PAOLA-1: 0,31, różnica median 15,5 miesiąca; HR dla porównania grupy badanej i kontrolnej w badaniu PRIMA: 0,50, różnica median 11,2 miesiąca].

Tabela 68. Porównanie wyników z zakresu przeżycia wolnego od progresji choroby dla opalarybu i niraparybu w subpopulacjach pacjentek, wyodrębnionych na podstawie statusu HRD i BRCA.

Populacja	PAOLA-1 (olaparyb) [1]-[14]		PRIMA (niraparyb) [15]-[18]	
	Różnica median PFS vs grupa kontrolna [miesiące]	HR	Różnica median PFS vs grupa kontrolna [miesiące]	HR
HRD	19,5	0,33	11,5	0,43
HRD [inne niż *BRCA*]	11,5	0,43	11,4	0,50
BRCA	15,5	0,31	11,2	0,50

Ponadto wyniki badania PAOLA-1 wskazują że istotne korzyści z dodania olaparybu do leczenia podtrzymującego u pacjentek z HRD obserwowane [redacted]

W badaniu PRIMA nie przedstawiono danych w tak szczegółowo wyodrębnionych subpopulacjach, niemniej jednak w populacji ogólnej pacjentek (spośród których około 50% miało HRD) [redacted]

Tabela 69. Porównanie wyników z zakresu przeżycia całkowitego z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted]

Badanie	Definicja OS	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	HR [95% CI], wartość p
Badanie dla interwencji wnioskowanej					
PAOLA-1 [1]-[14]	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn. Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny i bewacyzumabie	-	**Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab - Mediana [miesiące] n/N (%)**	**Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab - Mediana [miesiące] n/N (%)**	-
		[redacted]			

Badanie	Definicja OS	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	HR [95% CI], wartość p
		[redacted]			
Badanie dla komparatora – obserwacji [placebo/braku zastosowania aktywnej terapii podtrzymującej], po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, u pacjentek z mutacjami HRD innymi niż *BRCA1* i/lub *BRCA2*, z grupy niskiego ryzyka [redacted]					
PRIMA [15]-[18]	Czas od randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny. Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny	-	**Grupa badana Niraparyb, N=247 szacowane prawdopodobieństwo przeżycia w czasie 24 miesięcy, (%)**	**Grupa kontrolna Placebo, N=126 szacowane prawdopodobieństwo przeżycia w czasie 24 miesięcy, (%)**	-
		HRD (mediana obserwacji: 13,8 miesiąca, dojrzałość danych 10,8%; data odcięcia danych: maj 2019)	91%	85%	0,61 [0,27; 1,39] p>0,05

Z uwagi na niedojrzałość danych w badaniach PAOLA-1 i PRIMA porównanie skuteczności schematów zawierających olaparyb względem komparatora nie jest możliwe. Jednakże biorąc pod uwagę ponad dwukrotne wydłużenie mediany PFS w badaniu PAOLA-1 w wyniku stosowania schematu zawierającego olaparyb z bewacyzumabem, w subpopulacji pacjentek z HRD, oraz widoczny trend na korzyść olaparybu z bewacyzumabem [redacted] można przypuszczać, że mediana OS również ulegnie istotnemu wydłużeniu.Wskazują na to wyniki innych badań dla opalarybu, tj. SOLO2 [236] oraz Study19 [237], w których wykazano istotne statystycznie, bezprecedensowe wydłużenie przeżycia całkowitego w wyniku zastosowania olaparybu względem placebo w populacji z nawrotowym rakiem jajnika. Również w badaniu PRIMA wyniki przeżycia całkowitego są niedojrzałe (10,8% dojrzałości danych), w związku z czym mediana przeżycia całkowitego w grupie stosującej placebo w ramach leczenia podtrzymującego nie została oszacowana, niemiej jednak widoczny jest wyraźny trend na korzyść inhibitora PARP, niraparybu.

Tabela 70. Porównanie wyników z zakresu czasu przeżycia do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatora [redacted]

Badanie	Definicja TFST	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	HR [95% CI], wartość p
Badanie dla interwencji wnioskowanej					
PAOLA-1 [1]-[14]	Czas od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu. Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny i bewacyzumabie	-	**Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab - Mediana [miesiące] n/N (%)**	**Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab - Mediana [miesiące] n/N (%)**	-
[redacted]					
Badanie dla komparatora – obserwacji [placebo/braku zastosowania aktywnej terapii podtrzymującej], po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, u pacjentek z mutacjami HRD innymi niż *BRCA1* i/lub *BRCA2*, z grupy niskiego ryzyka [redacted]					
PRIMA [15]-[18]	Czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny	-	**Grupa badana Niraparyb, N=247, mediana [95% CI] [miesiące]**	**Grupa kontrolna Placebo, N=126, mediana [95% CI] [miesiące]**	-
		HRD (dojrzałość danych 47 % w populacji ogólnej; data odcięcia danych: maj 2019)	NE [24,7; NE]	13,7 [11,6; 19,3]	**0,46 [0,33; 0,64] <0,05**

NE – nie oszacowano.

[redacted] Z kolei w badaniu PRIMA mediana TFST w grupie stosującej placebo wynosiła 13,7 miesiąca, dojrzałość danych wynosiła 47%%, niemniej jednak przedstawiona wartość HR wskazuje na istotną statystycznie korzyść (tj. wydłużenie czasu do kolejnej terapii przeciwnowotworowej) na korzyść inhibitora PARP.

Tabela 71. Porównanie wyników z zakresu przeżycia do drugiej progresji choroby z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatora [redacted]

Badanie	Definicja PFS2	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	HR [95% CI], wartość p
Badanie dla interwencji wnioskowanej					
PAOLA-1 [1]-[14]	Czas od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn. Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny i bewacyzumabie Data odcięcia zbierania danych: marzec 2020.	-	**Grupa badana Olaparyb + bewacyzumab – mediana [95% CI; miesiące] n/N (%)**	**Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab – mediana [95% CI; miesiące] n/N (%)**	-
		HRD (w tym *BRCA*)	50,3^ 85/255 (33%)	35,3 70/132 (53%)	0,56 [0,41; 0,77], **p<0,05** **Różnica median: 15 miesięcy**
		HRD (ale bez *BRCA*)	50,3^ 41/97 (42%)	30,1 33/55 (60%)	0,60 [0,38; 0,96] **p<0,05** **Różnica median: 20,2 miesiąca**
		BRCA1/2	Nie oszacowano 41/157 (26%)	45,0 36/80 (45%)	**0,53 [0,34; 0,83]** **p<0,05**
		HRD (w tym *BRCA*), stadium III wg FIGO	Nie oszacowano [50,3; nie oszacowano] N=182	43,0 [35,3; nie oszacowano] N=90	**0,57 [0,38; 0,87]** **p<0,05**
		HRD (w tym *BRCA*), stadium IV wg FIGO	37,8 [29,7; nie oszacowano] N=73	25,6 [22,6; 35,2] N=42	**0,56 [0,35; 0,91]** **p<0,05** **Różnica median: 12,2 miesiąca**
Badanie dla komparatora – obserwacji [placebo/braku zastosowania aktywnej terapii podtrzymującej], po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, [redacted]					
PRIMA [15]-[18]	Czas do wystąpienia drugiej progresji choroby. Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny	-	**Grupa badana Niraparyb, N=247, mediana [95% CI] [miesiące]**	**Grupa kontrolna Placebo, N=126, mediana [95% CI] [miesiące]**	-
		HRD (dojrzałość danych 20% w populacji ogólnej; data odcięcia danych: maj 2019)	Nie oszacowano	Nie oszacowano	0,84 [0,49; 1,45] p>0,05

W badaniu PAOLA-1 wykazano, że dodanie olaparybu do terapii podtrzymującej istotnie wydłuża czas do drugiej progresji choroby niezależnie od sposobu zdefiniowano HRD tj.:

- w subpopulacji pacjentek z HRD (tj. mutacjami BRCA1/2 lub innymi zaburzeniami) [HR dla porównania grupy badanej i kontrolnej: 0,5;, różnica median 15 miesięcy];
- w subpopulacji pacjentek z HRD innymi niż BRCA1/2 [HR dla porównania grupy badanej i kontrolnej: 0,60; różnica median 20,2 miesiąca];
- w subpopulacji z HRD pod postacią mutacji BRCA1/2 [HR dla porównania grupy badanej i kontrolnej: 0,53].

[redacted]

W badaniu PRIMA dojrzałość danych wynosiła zaledwie 20% w momencie ich analizy, niemniej jednak w populacji pacjentek z HRD wykazano trend na korzyść schematu terapeutycznego zawierającego niraparyb w leczeniu podtrzymującym.

6.2.2. ZESTAWIENE WYNIKÓW Z ZAKRESU BEZPIECZEŃSTWA DLA INTERWENCJI WNIOSKOWANEJ I KOMPARATORÓW, Z BADAŃ WŁACZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

W poniższych tabelach zestawiono wyniki dla najważniejszych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa z badania PAOLA-1 [1]-[14] z wynikami badań dla komparatora w poszczególnych subpopulacjach pacjentów, dla których dostępne były dane. Należy zaznaczyć, że w obu badaniach dane odnoszące się do profilu bezpieczeństwa przedstawiono w populacji pacjentek w nich uczestniczących, niezależnie od grupy ryzyka nawrotu choroby.

Dodatkowo przedstawiono również wyniki badania SOLO-1 [26]-[29] [redacted]

Tabela 72. Porównanie wyników z bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatora [redacted] – zdarzenia niepożądane ogółem.

Badanie	Punkt końcowy	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [95% CI], wartość p*
Badanie dla olaparybu z bewacyzumabem					
PAOLA-1 [1]-[14]	Zdarzenia niepożądane (o jakimkolwiek stopniu nasilenia) Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny i bewacyzumabie	-	**Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab n/N (%)**	**Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumabn/N (%)**	-
		Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	531/535 (99%)	256/267 (96%)	**1,04 [1,01; 1,07] p<0,05**
		[redacted]			
Badanie dla olaparybu stosowanego w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego, po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, u pacjentek z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*					
SOLO-1 [26]-[29]	Zdarzenia niepożądane (o jakimkolwiek stopniu nasilenia) Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny.	-	**Grupa badana olaparyb N=260**	**Grupa kontrolna placebo N=130**	-
		Populacja z mutacjami *BRCA*1 i/lub *BRCA*2	256 (98%)	120 (92%)	1,07 [1,02; 1,14] p<0,05
Badanie dla komparatora – obserwacji [placebo/braku zastosowania aktywnej terapii podtrzymującej], po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, [redacted]					
PRIMA [15]-[18]	Zdarzenia niepożądane (o jakimkolwiek stopniu nasilenia) Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny	-	**Grupa badana Niraparyb, N=484**	**Grupa kontrolna Placebo, N=244**	-
		Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	478 (98,8%)	224 (91,8%)	1,08 [1,04; 1,13] p<0,05

* obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W przypadku zastosowania interwencji wnioskowanej (olaparybu z bewacyzumabem w terapii podtrzymującej) jak i komparatorów, zdecydowana większość pacjentów (>90%) doświadczyła zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była liczbowo niższa w badaniach SOLO1 i PRIMA, w których w terapii podtrzymującej stosowano placebo w monoterapii (około 92%).

Tabela 73. Porównanie wyników z bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatora [redacted] – działania niepożądane ogółem.

Badanie	Punkt końcowy	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [95% CI], wartość p*
Badanie dla olaparybu z bewacyzumabem					
PAOLA-1 [1]-[14]	Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny i bewacyzumabie	Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	Brak danych w badaniu na temat ogólnego odsetka działań niepożądanych		
Badanie dla olaparybu stosowanego w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego, po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, u pacjentek z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*					
SOLO-1 [26]-[29]	Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny.	Populacja z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*	Brak danych w badaniu na temat ogólnego odsetka działań niepożądanych		
Badanie dla komparatora – obserwacji [placebo/braku zastosowania aktywnej terapii podtrzymującej], po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, [redacted]					
PRIMA [15]-[18]	Działania niepożądane.	-	**Grupa badana Niraparyb, N=484**	**Grupa kontrolna Placebo, N=244**	-
	Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny	Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	466 (96,3%)	168 (68,9%)	1,40 [1,29; 1,54]* p<0,05

* obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Częstość występowania działań niepożądanych ogółem oceniano jedynie w badaniu PRIMA, w którym w ogólnej populacji pacjentek (tj. niezależnie od statusu HRD) stosowanie inhibitora PARP (niraparybu) w porównaniu z placebo w leczeniu podtrzymującym, wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (96,3% vs 68,9%).

Tabela 74. Porównanie wyników z bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted] – ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem.

Badanie	Punkt końcowy	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [95% CI], wartość p**
Badanie dla olaparybu z bewacyzumabem					
PAOLA-1 [1]-[14]	Ciężkie zdarzenia niepożądane.	-	**Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab n/N (%)**	**Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab n/N (%)**	-

Badanie	Punkt końcowy	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [95% CI], wartość p**
	Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny i bewacyzumabie	Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	167/535 (31%)	83/267 (31%)	1,00 [0,81; 1,25] p>0,05
		[redacted]			
Badanie dla olaparybu stosowanego w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego, po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, u pacjentek z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*					
SOLO-1 [26]-[29]	Ciężkie zdarzenia niepożądane. Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny.	-	**Grupa badana olaparyb N=260**	**Grupa kontrolna placebo N=130**	-
		Populacja z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*	55** (21%)	16** (12%)	1,72 [1,04; 2,89] p<0,05
Badanie dla komparatora – obserwacji [placebo/braku zastosowania aktywnej terapii podtrzymującej], po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, [redacted]					
PRIMA [15]-[18]	Ciężkie zdarzenia niepożądane. Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny	-	**Grupa badana Niraparyb, N=484**	**Grupa kontrolna Placebo, N=244**	-
		Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	156 (32,2%)	32 (13,1%)	2,46 [1,75; 3,49] p<0,05

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych, stosowanie inhibitora PARP (olaparybu lub niraparybu) w porównaniu z placebo w leczeniu podtrzymującym zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; również dodanie bewacyzumabu do standardowej chemioterapii względem standardowej chemioterapii powoduje wzrost ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Co jednak istotne, terapia podtrzymująca olaparybem z bewacyzumabem wiąże się z porównywalnym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych względem bewacyzumabu w monoterapii (zarówno w populacji ogólnej pacjentek jak i subpopulacji z HRD).

Tabela 75. Porównanie wyników z bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatora [redacted] – zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

Badanie	Punkt końcowy	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [95% CI], wartość p**
Badanie dla olaparybu z bewacyzumabem					
PAOLA-1 [1]-[14]	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu. Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny i bewacyzumabie	-	**Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab n/N (%)**	**Grupa kontrolna Placebo+ bewacyzumab n/N (%)**	-
		Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	1/537 (0,2%)	4/269 (1,5%)	**0,13 [0,02; 0,83] p<0,05**
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Badanie dla olaparybu stosowanego w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego, po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, u pacjentek z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*					
SOLO-1 [26]-[29]	Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem. Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny.	-	**Grupa badana olaparyb N=260**	**Grupa kontrolna placebo N=130**	-
		Populacja z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*	0	0	-
Badanie dla komparatora – obserwacji [placebo/braku zastosowania aktywnej terapii podtrzymującej], po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, [redacted]					
PRIMA [15]-[18]	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu. Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny	-	**Grupa badana Niraparyb, N=484**	**Grupa kontrolna Placebo, N=244**	-
		Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	2 (0,4%)	1 (0,4%)	1,01 [0,13; 7,68] p>0,05

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu była ogólnie niska we wszystkich badaniach (≤1,5%). Stosowanie inhibitorów PARP (olaparybu, niraparybu) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym nie zwiększa ryzyka zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych. Co istotne, dodanie olaparybu do bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym, względem samego bewacyzumabu wiąże się z istotnym statystycznie obniżeniem ryzyka zgonu z powodu zdarzeń niepożądanych w populacji ogólnej pacjentek (tj. niezależnie od statusu HRD).

Tabela 76. Porównanie wyników z bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatora [redacted] – zdarzenia niepożądane o ≥3 stopniu nasilenia.

Badanie	Punkt końcowy	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [95% CI], wartość p**
Badanie dla olaparybu z bewacyzumabem					
PAOLA-1 [1]-[14]	Zdarzenia niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia. Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny i bewacyzumabie	-	**Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab n/N (%)**	**Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab n/N (%)**	-
		Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	303/535 (57%)	136/268 (51%)	1,11 [0,97; 1,28] p>0,05
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] p>0,05
Badanie dla olaparybu stosowanego w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego, po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, u pacjentek z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*					
SOLO-1 [26]-[29]	Zdarzenia niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia. Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny.	-	**Grupa badana olaparyb N=260**	**Grupa kontrolna placebo N=130**	-
		Populacja z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*	102 (39%)	24 (18%)	2,13 [1,46; 3,17] p<0,05
Badanie dla komparatora – obserwacji [placebo/braku zastosowania aktywnej terapii podtrzymującej], po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny [redacted]					
PRIMA [15]-[18]	Zdarzenia niepożądane o ≥3 stopniu nasilenia. Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny	-	**Grupa badana Niraparyb, N=484**	**Grupa kontrolna Placebo, N=244**	-
		Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	341 (70,5%)	46 (18,9%)	3,74 [2,89; 4,91] p<0,05

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Stosowanie inhibitorów PARP (olaparybu, niraparybu) w ramach leczenia podtrzymującego, w porównaniu z placebo wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ≥3 stopniu nasilenia, niemniej jednak, dodanie olaparybu do bewacyzumabu względem samego bewacyzumabu wiąże się z porównywalnym ryzykiem wystąpienia tego typu zdarzeń. Porównując wyniki badania PAOLA-1 i SOLO1, dodanie bewacyzumabu do leczenia podtrzymującego liczbowo zwiększa częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ≥3 stopniu nasilenia.

Tabela 77. Porównanie wyników z bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatora [redacted] – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii/leczenia.

Badanie	Punkt końcowy	Subpopulacja	Grupa badana	Grupa kontrolna	RR [95% CI], wartość p**
Badanie dla olaparybu z bewacyzumabem					
PAOLA-1 [1]-[14]	Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania terapii. Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny i bewacyzumabie	-	**Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab n/N (%)**	**Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab n/N (%)**	-
		Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	109/535 (20%)	15/268 (6%)	3,63 [2,18; 6,09] p<0,05
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Badanie dla olaparybu stosowanego w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego, po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, u pacjentek z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*					
SOLO-1 [26]-[29]	Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania. Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny.	-	**Grupa badana olaparyb N=260**	**Grupa kontrolna placebo N=130**	-
		Populacja z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*	30 (12%)	3 (2%)	5,00 [1,67; 15,28] p<0,05
Badanie dla komparatora – obserwacji [placebo/braku zastosowania aktywnej terapii podtrzymującej], po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny, [redacted]					
PRIMA [15]-[18]	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Randomizacja: po chemioterapii opartej na pochodnych platyny	-	**Grupa badana Niraparyb, N=484**	**Grupa kontrolna Placebo, N=244**	-
		Ogólna (niezależnie od statusu HRD)	58 (12,0%)	6 (2,5%)	4,87 [2,20; 10,94] p<0,05

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Najniższy odsetek pacjentów (2-2,5%), którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano w badaniu SOLO1 i PRIMA, w których stosowano placebo w leczeniu podtrzymującym. Terapia inhibitorami PARP (olaparybem, olaparybem+bewacyzumabem, niraparybem) w ramach leczenia podtrzymującego, w porównaniu z placebo istotnie zwiększała ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii. Podobnie,

stosowanie schematu zawierającego bewacyzumabu (w dawce 15 mg/kg) dodanego do chemioterapii istotnie zwiększało odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Tabela 78. Porównanie wyników z bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatora – zdarzenia niepożądane występujące w częstością ≥20%.

Zdarzenie niepożądane	Badania dla olaparybu				Badanie dla komparatora	
	PAOLA-1 [1]-[14] ogólna		SOLO-1 [26]-[29]		PRIMA [15]-[18]	
Populacja uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa	Populacja ogólna (niezależnie od statusu HRD)		Populacja z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2*		Populacja ogólna [redacted]	
Stosowane leczenie	Grupa badana Olaparyb+ bewacyzumab N=535	Grupa kontrolna Placebo + bewacyzumab N=267	Grupa badana olaparyb N=260	Grupa kontrolna Placebo N=130	Grupa badana Niraparyb N=484	Grupa kontrolna Placebo N=244
Zmęczenie lub astenia	283 (53%)	86 (32%)	165 (63%)	54 (42%)	168 (34,7%)	72 (29,5%)
Nudności	285 (53%)	58 (22%)	201 (77%)	49 (38%)	278 (57,4%)	67 (27,5%)
Nadciśnienie	245 (46%)	160 (60%)	<20%	b.d.	<20%	<20%
Niedokrwistość [anemia]	219 (41%)	27 (10%)	101 (39%)	13 (10%)	307 (63,4%)	<20%
Limfopenia	126 (24%)	25 (9%)	<20%	<20%	<20%	<20%
Ból stawów	116 (22%)	64 (24%)	66 (25%)	35 (27%)	<20%	<20%
Wymioty	117 (22%)	29 (11%)	104 (40%)	19 (15%)	108 (22,3%)	<20%
Biegunka	<20%	<20%	89 (34%)	32 (25%)	<20%	<20%
Zaparcie	<20%	<20%	72 (28%)	25 (19%)	<20%	<20%
Zaburzenia smaku	<20%	<20%	68 (26%)	5 (4%)	<20%	<20%
Ból brzucha	103 (19%)	53 (20%)	64 (25%)	25 (19%)	106 (21,9%)	75 (30,7%)
Neutropenia	<20%	<20%	60 (23%)	15 (12%)	128 (26,4%)	<20%
Neutropenia (≥4 stopnia nasilenia)	<20%	<20%	<20%	6 (5%)	62 (12,8%)	<20%
Ból głowy	<20%	<20%	59 (23%)	31 (24%)	126 (26,0%)	<20%
Zawroty głowy	<20%	<20%	51 (20%)	20 (15%)	<20%	<20%
Zmniejszony apetyt	<20%	<20%	51 (20%)	13 (10%)	<20%	<20%

W przypadku schematów zwierających olaparyb (w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem) do najczęściej notowanych zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie, nudności, anemia, ból stawów, wymioty, ból brzucha.

6.3. WYNIKI PORÓWNAŃ POŚREDNICH Z DOPASOWANIEM POPULACJI DLA INTERWENCJI WNIOSKOWANEJ I KOMPARATORÓW

Odnaleziono opracowania opisane w postaci abstraktów konferencyjnych Hettle i wsp. 2020 [48] oraz Vergote i wsp. 2020 [49], w których przeprowadzono niezakotwiczone porównanie pośrednie po dopasowaniu populacji (ang. *unanchored population-adjusted indirect treatment comparison*; PAITC) odpowiednio z wykorzystaniem badania PAOLA-1 (bewacyzumab+olaparyb vs bewacyzumab) i PRIMA (niraparyb vs placebo) [48] oraz PAOLA-1 i SOLO-1 (olaparyb vs placebo) [49]. **Opracowania te zawierają formę porównania interwencji wnioskowanej, z uwzględnieniem różnic pomiędzy charakterystykami wyjściowymi pomiędzy populacjami w badaniach dla interwencji wnioskowanej i komparatorów, stąd wiarygodność ich wyników jest wyższa od prostego, nieskorygowanego zestawienia wyników przedstawionego w rozdziale 6.4.**

Opracowanie Hettle i wsp. 2020 [48]

Celem opracowania było przeprowadzenie niezakotwiczonego (*unanchored*) porównania pośredniego z dopasowaniem populacji (PAITC), w celu porównania schematów zawierających inhibitory PARP+bewacyzumab względem PARP w monoterapii oraz bewacyzumabu względem inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika.

Niezakotwiczone PAITC przeprowadzono w oparciu o indywidualne dane pacjentów z badania PAOLA-1, uwzględniające chorych z rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej z chorobą w stadium IV, stadium III ze zmianami resztkowymi po cytoredukcji, nieoperacyjnym stadium III lub pacjentów, u których stosowano chemioterapię neoadjuwantową (tj. pacjentki z grupy wysokiego ryzyka nawrotu). Następnie dokonano dopasowania chorych pod względem charakterystyki względem badania PRIMA. Zbiór danych z badania PRIMA został zrekonstruowany przy użyciu opublikowanych krzywych PFS. Oba zestawy danych zostały połączone. Skuteczność leczenia oceniano za pomocą ważonej regresji Coxa i metod Kaplana-Meiera. PAITC przeprowadzono u wszystkich pacjentów (niewyselekcjonowanych pod względem biomarkerów) i podgrupy z HRD (wynik GIS >42).

Uwzględniono 595/806 (w tym 266/387 z HRD) pacjentów z badania PAOLA-1. Po dopasowaniu efektywna wielkość próby dla PAOLA-1 (tj. dla grupy badanej i kontrolnej) wyniosła 532 (242 pacjentów z HRD; wagi: 0,241–2,37). Ważone dane wyjściowe były zrównoważone w obu kohortach.

Tabela 79. Wyniki niezakotwiczonego (*unanchored*) porównania pośredniego po dopasowaniu populacji z uwzględnieniem pacjentów z badań PAOLA-1 i PRIMA – przeżycie wolne od progresji choroby [48].

Schemat leczenia	PFS – 12 miesięcy (%)	PFS –24 miesiące (%)	PFS HR [95% CI] vs placebo	PFS HR [95% CI] vs bewacyzumab	PFS HR [95% CI] vs niraparyb
Wszyscy pacjenci (niezależnie od występowania bądź nie HRD)					
Olaparyb+bewacyzumab, efektywna wielkość próby N=358*	78	40	**0,33 [0,27; 0,41]**	**0,60 [0,49; 0,75]**	**0,57 [0,47; 0,69]**
Niraparyb, N=487^	54	32	**0,59 [0,48; 0,72]**	1,07 [0,86; 1,32]	-
Bewacyzumab, efektywna wielkość próby N=174*	63	23	**0,55 [0,44; 0,69]**	-	-
Placebo, N=246^	35	23	-	-	-
Wyniki subpopulacji z HRD					
Olaparyb+bewacyzumab, efektywna wielkość próby N=163*	88	58	**0,23 [0,16; 0,33]**	**0,40 [0,28; 0,57]**	**0,57 [0,41; 0,80]**
Niraparyb, N=247^	71	47	**0,41 [0,30; 0,56]**	**0,70 [0,50; 0,98]**	-
Bewacyzumab, efektywna wielkość próby N=79*	73	26	**0,58 [0,41; 0,83]**	-	-
Placebo, N=126^	42	26	-	-	-

*wyniki po dopasowaniu indywidualnych danych pacjentów do pacjentów uczestniczących w badaniu PRIMA; ^wyniki z oszacowanych indywidualnych danych pacjentów.

Porównanie pośrednie z dopasowaniem populacji wykazało, że zarówno w populacji ogólnej pacjentów z grupy wysokiego ryzyka tj. z rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej z chorobą w stadium IV, stadium III ze zmianami resztkowymi po cytoredukcji, nieoperacyjnym stadium III lub pacjentów, u których stosowano chemioterapię neoadjuwantową **(niezależnie od statusu HRD) jak i subpopulacji z HRD stosowanie olaparybu wraz z bewacyzumabem wiąże się z istotną statystycznie (p<0,05) poprawą PFS w porównaniu do placebo, bewacyzumabu w monoterapii i niraparybu w monoterapii. Wykazano również, że zastosowanie niraparybu w monoterapii, w subpopulacji z HRD, wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS w porównaniu z bewacyzumabem, natomiast w subpopulacji pacjentek niezależnie od statusu HRD nie wykazano istotnej statystycznie różnicy.**

Opracowanie Vergote i wsp. 2020 [49]

Celem opracowania było porównanie skuteczności:

- olaparybu stosowanego wraz z bewacyzumabem względem olaparybu w monoterapii;

- olaparybu stosowanego w monoterapii względem bewacyzumabu[6];
- olaparybu stosowanego wraz z bewacyzumabem[7] względem placebo;
- bewacyzumabu[8] względem placebo;

w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego zaawansowanego raka jajnika z mutacjami *BRCA*.

Niezakotwiczone (*unanchored*) pośrednie porównanie dopasowaniem populacji (PAITC) przeprowadzono dla punktu końcowego jakim było przeżycia wolne od progresji choroby (PFS) (progresja i kryteria oceny odpowiedzi zgodnie z RECIST, wersja 1.1), według oceny badacza, przy wykorzystaniu indywidualnych danych pacjentów z badania SOLO1 (olaparyb vs placebo), które połączono z indywidualnymi danymi pacjentów z podgrupy z mutacjami *BRCA* z badania PAOLA-1 (olaparyb+bewacyzumab vs placebo+bewacyzumab). Zastosowano odwrotne prawdopodobieństwo wag leczenia, aby dopasować każde ramię PAOLA-1 do kohorty SOLO1, tak aby kluczowe wyjściowe cechy kliniczne i demograficzne były podobne we wszystkich populacjach.

Pacjentki dopasowywano pod względem następujących cech/parametrów: lokalizacji nowotworu, stanu sprawności wg ECOG, stopnia zaawansowania wg FIGO, rodzaju przebytej operacji, obecności choroby resztkowej, odpowiedzi na I linię chemioterapii oraz wieku.

Wszystkie analizy przeprowadzono u pacjentów z pełnymi danymi wyjściowymi. Przeprowadzono ważoną analizę regresji Coxa w celu oszacowania porównawczej skuteczności różnych strategii leczenia i uzupełniono ważonymi analizami Kaplana-Meiera.

Wyniki dla 380 pacjentów z pełnymi danymi wyjściowymi z SOLO1 (n= 254 olaparyb, n= 126 placebo) połączono z danymi od 222 pacjentów z mutacją *BRCA* z pełnymi danymi wyjściowymi z badania PAOLA-1 (N=151 olaparyb+bewacyzumab, n= 71 bewacyzumab+placebo).

Tabela 80. Kluczowe cechy charakterystyki wyjściowej pacjentek uczestniczących w badaniu PAOLA-1 (subpopulacja z mutacjami BRCA) oraz w badaniu SOLO1, przed dopasowaniem populacji [49].

Cecha	Badanie PAOLA-1 (subpopulacja z mutacjami *BRCA*)			Badanie SOLO1		
	Olaparyb +bewacy-zumab, N=151	Placebo +bewacy-zumab, N=71	Ogółem, N=222	Olaparyb, N=254	Placebo, N=126	Ogółem, N=380
Lokalizacja nowotworu-jajnik (%)	85%	92%	87%	85%	86%	85%
Stan sprawności wg	25%	24%	25%	23%	19%	22%

[6] Tj. bewacyzumabu stosowanego najpierw w połączeniu z chemioterapią opartą a związkach platyny a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym (konsolidującym).
[7] Tj. bewacyzumabu stosowanego najpierw w połączeniu z chemioterapią opartą a związkach platyny a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym (konsolidującym).
[8] Tj. bewacyzumabu stosowanego najpierw w połączeniu z chemioterapią opartą a związkach platyny a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym (konsolidującym).

Cecha	Badanie PAOLA-1 (subpopulacja z mutacjami *BRCA*)			Badanie SOLO1		
	Olaparyb +bewacy-zumab, N=151	Placebo +bewacy-zumab, N=71	Ogółem, N=222	Olaparyb, N=254	Placebo, N=126	Ogółem, N=380
ECOG – 1 (%)						
Stopień zaawansowania wg FIGO – IV (%)	**28%**	**31%**	**29%**	**14%**	**18%**	**16%**
Operacja odroczona (%)*	43%	38%	41%	37%	34%	36%
Choroba resztkowa (%)	**32%**	**30%**	**32%**	**22%**	**23%**	**22%**
Częściowa odpowiedź po chemioterapii I linii (%)	15%	17%	16%	26%	21%	24%
Średni wiek [lata]	57,0	55,0	56,4	53,6	53,4	53,5
Wiek ≥65 lat (%)	22%	15%	20%	13%	15%	14%

* Pacjenci, którzy nie przeszli operacji, zostali z porównania pośredniego skorygowanego względem populacji.

Tabela 81. Kluczowe cechy charakterystyki wyjściowej pacjentek uczestniczących w badaniu PAOLA-1 (subpopulacja z mutacjami BRCA) oraz w badaniu SOLO1, po dopasowaniu populacji [49].

Cecha	Badanie PAOLA-1 (subpopulacja z mutacjami *BRCA*)		Badanie SOLO1	
	Olaparyb +bewacyzumab, N=151 ESS=110,8	Placebo +bewacyzumab, N=71 ESS=54,7	Olaparyb, N=254	Placebo, N=126
Lokalizacja nowotworu- jajnik (%)	84%	88%	85%	86%
Stan sprawności wg ECOG – 1 (%)	23%	29%	23%	19%
Stopień zaawansowania wg FIGO – IV (%)	**14%**	**16%**	**14%**	**18%**
Operacja odroczona (%)*	40%	37%	37%	34%
Choroba resztkowa (%)	**26%**	**22%**	**22%**	**23%**
Częściowa odpowiedź po chemioterapii I linii (%)	19%	17%	26%	21%
Średni wiek [lata]	54,3	53,9	53,6	53,4
Wiek ≥65 lat (%)	16%	13%	13%	16%

* Wartości dla pacjentów, którzy nie przeszli operacji, nie były skorygowane o wagę ESS, efektywna wielkość próby, reprezentuje przybliżoną liczbę niezależnych nieważonych osób, które byłyby wymagane do uzyskania oszacowania z taką samą precyzją jak próba ważona.

Przed dopasowaniem, PFS po 2 latach wynosił:

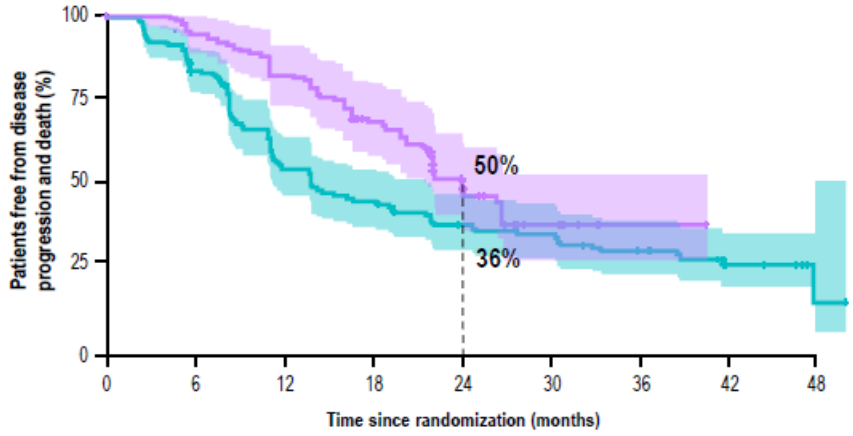
- 76% dla schematu olaparyb+bewacyzumab,
- 73% dla olaparybu,
- 44% dla bewacyzumabu,
- 36% dla placebo.

Wagi przydzielone do kohorty PAOLA-1 wahały się od 0,12 do 3,98 (mediana 0,88), przy efektywnej wielkości próby wynoszącej 166. Dane wyjściowe dopasowanej kohorty z badania PAOLA-1 były porównywalne z badaniem SOLO1: z 85% pacjentów miało chorobę w stopniu III wg FIGO, 81% uzyskało całkowitą odpowiedź po chemioterapii pierwszego rzutu i u 75% nie wykazano resztkowej choroby po operacji. Wyjątek stanowił odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na chemioterapię I linii, który był nieznacznie wyższy w badaniu SOLO-1 oraz wyższy odsetek pacjentek z chorobą resztkową w badaniu PAOLA-1.

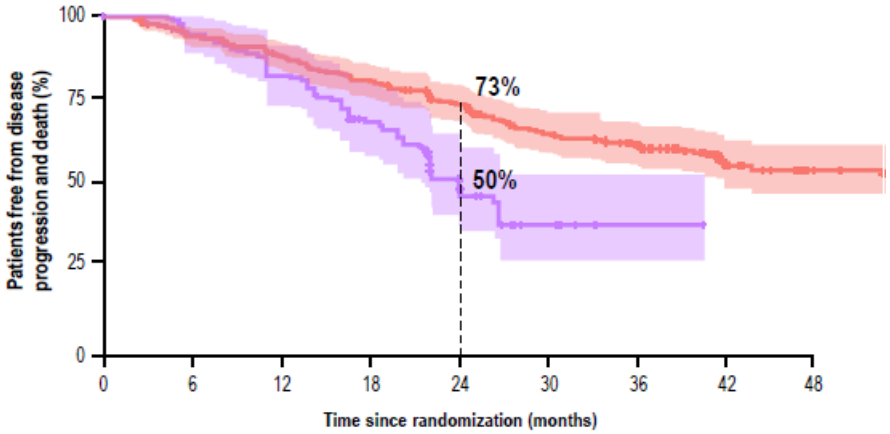
Tabela 82. Wyniki niezakotwiczonego (*unanchored*) porównania pośredniego po dopasowaniu populacji z uwzględnieniem pacjentów z badań PAOLA-1 i SOLO1 – przeżycie wolne od progresji choroby w subpopulacji pacjentek z mutacjami *BRCA* [49].

Schemat leczenia 1	Schemat leczenia 2	PFS oszacowane metoda Kaplana-Meiera po 24 miesiącach dla schematu 1 [95% CI]	PFS oszacowane metoda Kaplana-Meiera po 24 miesiącach dla schematu 2 [95% CI]	HR dla porównania schematu 1 vs 2 [95% CI]**
Olaparyb +bewacyzumab*	**Olaparyb**	82% [76%; 89%]	73% [68%; 79%]	0,71 [0,45; 1,09]
Olaparyb	**Bewacyzumab +placebo***	73% [68%; 79%]	50% [39%; 64%]	**0,48 [0,30; 0,75]**
Bewacyzumab +placebo*	**Placebo**	50% [39%; 64%]	36% [28%; 45%]	**0,65 [0,43; 0,95]**
Olaparyb +bewacyzumab	**Placebo**	82%	36%	**0,23 [0,14; 0,34]**

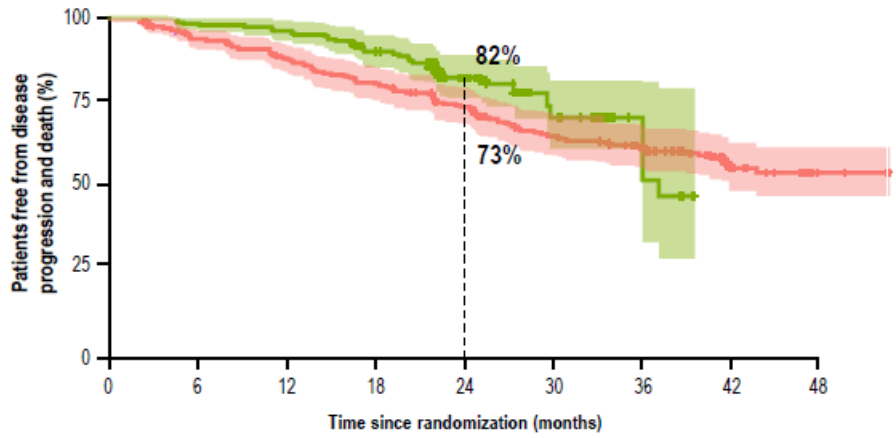
*Wyniki oparte na wynikach ważonych po dopasowaniu statusu lokalizacji guza, statusu ECOG, stadium FIGO, rodzaju operacji (odroczona vs nieodroczona), statusu choroby resztkowej po operacji (zmiany resztkowe obecne lub nie), odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu i wieku w stosunku do badania SOLO1; **Przedziały ufności generowane przez *bootstrapping*.



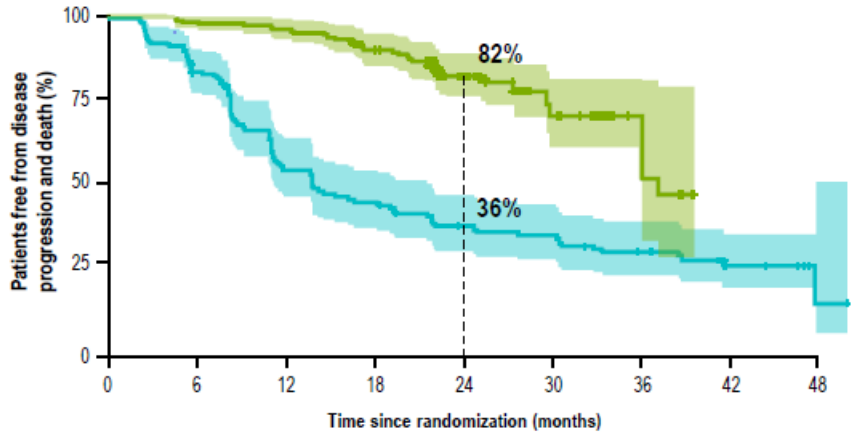
Wykres 12. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, w populacji pacjentek z mutacjami *BRCA* (kolor fioletowy – placebo+bewacyzumab, kolor zielony – placebo); porównanie pośrednie po dopasowaniu populacji [49].



Wykres 13. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, w populacji pacjentek z mutacjami *BRCA* (kolor fioletowy– placebo+bewacyzumab, kolor czerwony – olaparyb); porównanie pośrednie po dopasowaniu populacji [49].



Wykres 14. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, w populacji pacjentek z mutacjami *BRCA* (kolor zielony– olaparyb+bewacyzumab, kolor czerwony – olaparyb); porównanie pośrednie po dopasowaniu populacji [49].

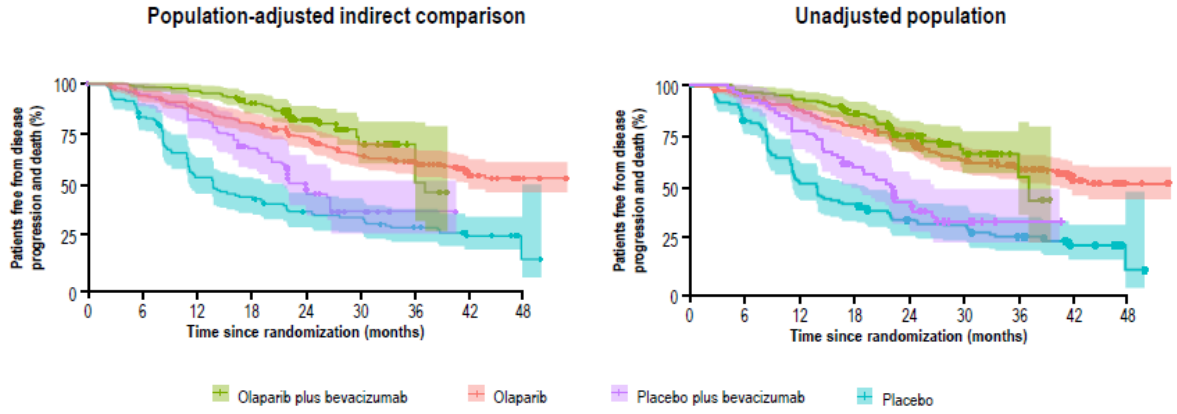


Wykres 15. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, w populacji pacjentek z mutacjami *BRCA* (kolor zielony– olaparyb+bewacyzumab, kolor niebieski – placebo); porównanie pośrednie po dopasowaniu populacji [49].

Wyniki porównania PAITC wskazują, że w populacji pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, z mutacjami *BRCA,* zastosowanie olaparybu z bewacyzumabem w porównaniu z olaparybem w monoterapii, pozwala uzyskać nieistotne statystycznie wydłużenie 24-miesięcznego PFS (HR=0,71; redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu o 29%).

Z kolei stosowanie olaparybu w monoterapii wiąże się z istotną statystycznie poprawą 24-miesięcznego PFS w porównaniu z bewacyzumabem (+placebo).

Pomimo dopasowania, wyniki tej analizy należy interpretować z ostrożnością ponieważ jest to porównanie nierandomizowane.



Wykres 16. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, w populacji pacjentek z mutacjami *BRCA*; wykres po lewej – wyniki po dopasowaniu populacji, wykres po prawej – wyniki bez dopasowania populacji [49].

6.3.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW PORÓWNAŃ POŚREDNICH Z DOPASOWANIEM POPULACJI

Wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem populacji Hettle i wsp. 2020 [48] wskazują, że zarówno w populacji ogólnej pacjentów z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (niezależnie od statusu HRD) jak i subpopulacji z HRD, stosowanie olaparybu wraz z bewacyzumabem wiąże się z istotną statystycznie (p<0,05) poprawą PFS w porównaniu do placebo, bewacyzumabu w monoterapii i niraparybu w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym. Wykazano również, że zastosowanie niraparybu w monoterapii, w subpopulacji z HRD, wiąże się z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS w porównaniu z bewacyzumabem, natomiast w subpopulacji pacjentek niezależnie od statusu HRD nie wykazano istotnej statystycznie różnicy.

Z kolei wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem populacji przeprowadzonego w subpopulacji pacjentek z mutacjami *BRCA* Vergote i wsp. 2020 [49] wykazały istotną statystycznie różnicę w zakresie 24-miesięcznego PFS pomiędzy olaparybem stosowanym wraz z bewacyzumabem a placebo.

Interpretując skuteczność olaparybu w subpopulacji pacjentek z mutacjami *BRCA* wg badań SOLO-1 (olaparyb w monoterapii) i PAOLA-1 (olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem) należy szczególnie mieć na uwadze, że wyniki porównania pośredniego z analizy *Vergote 2020* z dopasowaniem w populacji z mutacjami *BRCA* [49]wykazały istnienie trendu na korzyść olaparybu z bewacyzumabem (redukcja ryzyka progresji lub zgonu o 29%) w zakresie 24-miesięcznego PFS. **Oznacza to, że skuteczność olaparybu stosowanego w skojarzeniu**

z bewacyzumabem w populacji pacjentek z mutacjami *BRCA* z badania PAOLA-1 jest porównywalna (nieistotnie statystycznie lepsza) względem olaparybu stosowanego w monoterapii w populacji z *BRCA* w badaniu SOLO-1.

7. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Nie zidentyfikowano badań o niższej wiarygodności, w tym przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, dotyczących zastosowania bewacyzumabu wraz z olaparybem w leczeniu podtrzymującym pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z HRD jak również badań o niższej wiarygodności dotyczących [redacted]

8. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU

W celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania olaparybu w analizowanych wskazaniach klinicznych, w niniejszym opracowaniu przedstawiono dane z raportów o działaniach/ zdarzeniach niepożądanych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania technologii medycznych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA) [19], [20],
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [21],
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [22],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMPB) [23], [24], [25].

Poza ww. publikacjami, na stronach internetowych agencji EMA i FDA, a także *Health Canada* nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania olaparybu.
W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono także wyniki z randomizowanego, kontrolowanego placebo badania III fazy SOLO-1 [26]-[29], w którym olaparyb stosowano w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym w populacji pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej definiowanym jedynie na podstawie obecności mutacji *BRAC1* i/lub *BRCA*2. [redacted]

Szczegółowe omówienie wyników z zakresu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa olaparybu, w oparciu o dane wyekstrahowane z wyżej wymienionych źródeł, znajduje się w Aneksie, rozdz. 15.6.

8.1. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania olaparybu wskazują, że jest to preparat ogólnie dobrze tolerowany przez pacjentów. Zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie leczenia są najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilone (stopień 1. lub 2. według CTCAE), a w większości przypadków także łatwe do opanowania i niewymagające trwałego przerwania leczenia [19].

Zbiorcze dane przedstawione przez *European Medicines Agency* w ChPL dla produktu leczniczego Lynparza® [19] pochodzą od 2 901 pacjentek leczonych olaparybem w monoterapii w ramach badań

klinicznych we wskazaniu terapeutycznym, w zalecanej dawce. W różnych badaniach najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi (≥10%) były: nudności, uczucie zmęczenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie, ból głowy, zaburzenia smaku, kaszel, neutropenia, duszność, zawroty głowy, niestrawność, leukopenia i małopłytkowość. Z kolei działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (16,7%), wymioty (6,3%), nudności (6,2%), uczucie zmęczenia/astenia (6,1%)i neutropenia (6,0%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,7%), małopłytkowość (0,8%), uczucie zmęczenia/astenia (0,7%) i nudności (0,7%). Z kolei w leczeniu podtrzymującym po zastosowaniu terapii pierwszego rzutu w raku jajnika pacjenci doświadczali nudności (77% w grupie otrzymującej olaparyb, 38% w grupie placebo), wymiotów (40% w grupie otrzymującej olaparyb, 15% w grupie placebo), biegunki (34% w grupie otrzymującej olaparyb, 25% w grupie placebo) i niestrawności (17% w grupie otrzymującej olaparyb, 12% w grupie placebo) [19].

Natomiast w przypadku olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem, do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (występujących u ≥10% chorych) w badaniach klinicznych należały: nudności, zmęczenie (w tym astenia), niedokrwistość, limfopenia, wymioty, biegunka, neutropenia, leukopenia, infekcja dróg moczowych i ból głowy [21].

Dodatkowo, zarówno w ChPL Lynparza® jak i w ulotce informacyjnej dla pacjentów opublikowanej przez FDA zamieszczono ostrzeżenia przed ryzykiem wystąpienia w trakcie terapii olaparybem: zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej, zapalenia płuc, toksycznego wpływu na zarodek lub płód [19], [21] oraz toksyczności hematologicznej [19]. Niemniej jednak analiza przeprowadzona w EPAR dla olaparybu stosowanego w monoterapii wskazuje, że ryzyko zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej jest ściśle związane z czasem ekspozycji na chemioterapię zawierającą platynę (która jest związkiem alkilującym, uszkadzającym DNA), a nie z czasem ekspozycji na olaparyb. Niemniej jednak nie można całkowicie wykluczyć związku przyczynowego między leczeniem olaparybem a występowaniem tych schorzeń, zatem niezbędne jest monitorowanie pacjentów [244].

Co istotne, w związku z tym, że obserwowane w przypadku stosowania olaparybu działania niepożądane miały głównie nasilenie łagodne lub umiarkowane i zazwyczaj były możliwe do opanowania, agencja EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Lynparza® (wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby, co opóźnia kolejny cykl chemioterapii opartej na związkach platyny) przewyższają ryzyko jego stosowania [20].

Wyniki badania SOLO-1 [26]-[29] wskazują, że olaparyb stosowany w monoterapii, w leczeniu podtrzymujący pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacjami *BRCA1* i/lub *BRCA2,* którz uzyskały odpowiedź po chemioterapii opartej na związkach platyny, był ogólnie dobrze tolerowany, a obserwowane zdarzenia niepożądane były łatwe do przewidzenia i nie kumulowały się. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: nudności, zmęczenie/ astenia, wymioty, biegunka oraz anemia, które obserwowano istotnie częściej w grupie badanej poddanej terapii olaparybem. Anemia stanowiła również najczęstsze zdarzenie niepożądane o nasileniu 3-4. stopnia, niemniej większość raportowanych zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się łagodnym lub umiarkowanym stopniem nasilenia i nie prowadziła do wycofania chorych z badania. Toksyczność leczenia była w większości przypadków opanowywana dzięki modyfikacji dawkowania, a częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była relatywnie niska.

Tabela 83. Zestawienie wyników badania SOLO1 z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania olaparybu w monoterapii w porównaniu do placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny, z mutacjami *BRCA1/2* [26]-[29].

Porównanie		Wynik**	Wartość p Parametr NNH**
Grupa badana Olaparyb	Grupa kontrolna Placebo	Olaparyb vs placebo	
Wystąpienie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (niezależnie od stopnia nasilenia) – n (%)			
98%	92%	RR=1,07 [1,02; 1,14]	p<0,05; NNH=16 [8; 47]
Wystąpienie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia – n (%)			
39%	18%	RR=2,13 [1,46; 3,17]	p<0,05; NNH=4 [3; 8]
Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych – n (%)			
21%	12%	RR=1,72 [1,04; 2,89]	p<0,05; NNH=11 [6; 130]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania – n (%)			
12%	2%	RR=5,00 [1,67; 15,28]	p<0,05; NNH=10 [7; 24]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania dawkowania – n (%)			
28%	3%	RR=9,25 [3,65; 24,06]	p<0,05; NNH=3 [3; 5]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania dawkowania – n (%)			
52%	17%	RR=3,07 [2,09; 4,61]	p<0,05; NNH=2 [2; 3]
Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem – n (%)			
0%	0%	-	-

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W zakresie bezpieczeństwa stosowania olaparybu, należy mieć na uwadze, że preparat ten jest dostępny na rynku w formie kapsułek twardych lub tabletek powlekanych, które nie mogą być używane zamiennie w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci farmaceutycznych [23], [24]. Niemniej jednak Podmiot odpowiedzialny, w celu minimalizacji ryzyka błędów w dawkowaniu obu postaci leku oraz poprawy stosowania się pacjenta do zaleceń ze względu na wyższy komfort stosowania postaci tabletkowej leku Lynparza względem postaci

kapsułkowej, planuje zaprzestanie wprowadzania do obrotu leku Lynparza® (olaparyb) w postaci kapsułek. Opakowania leku Lynparza® w postaci kapsułek będą dostępne do wyczerpania zapasów (planowane do końca pierwszego kwartału 2022 r.). Jednocześnie postać tabletkowa leku Lynparza®, która jest wygodniejsza w stosowaniu dla pacjentek, będzie cały czas dostępna [25].

Uwzględniając przedstawione powyżej dodatkowe dane z zakresu bezpieczeństwa stosowania olaparybu, można wnioskować o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa leku, którego stosowanie wiąże się z wystąpieniem najczęściej łagodnie lub umiarkowanie nasilonych, przewidywalnych zdarzeń niepożądanych, zazwyczaj możliwych do opanowania za pomocą modyfikacji dawkowania. Znamienne korzyści kliniczne wynikające z zastosowanego leczenia, w postaci przede wszystkim wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji, przekładają się na opóźnienie konieczności rozpoczęcia kolejnego cyklu chemioterapii i przewyższają ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.

9. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono 17 opracowań wtórnych, w których uwzględniono wyniki dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem, w terapii podtrzymującej pacjentek z nowo-zdiagnozowanym rakiem jajnika:

- 11 przeglądów systematycznych z meta-analizą: Ruscito i wsp. 2020 [30], Gong i wsp. 2020 [31], Liu i wsp. 2021 [37], Yang i wsp. 2020 [39], Haddad/Hammoud i wsp. 2020 [40]-[41], Jiang i wsp. 2020 [42], Lin i wsp. 2021 [43], Hao i wsp. 2021 [44], Schettini i wsp. 2021 [45], Ibrahim i wp. 2020 [46], Schao i wsp. 2020 [47];
- 6 przeglądów systematycznych bez meta-analizy: Guy i wsp. 2020 [32], Lorusso i wsp. 2020 [33], Hirte i wsp. 2021 [35], Hirte i wsp. 2021 [34], Tew i wsp. 2020 [36], NICE 2020 [38].

[redacted]

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR 2 przedstawiono w rozdziale 15.9. Szczegółowe dane dotyczące metodyki oraz wyniki z odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdziale 15.7 natomiast poniżej zamieszczono ich podsumowanie.

9.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

Wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych [30]- [47], wskazują że leki inhibitory PARP (PARPi), w tym olaparyb, stanowią obiecującą opcję leczenia pierwotnego raka jajnika. Na skuteczność PARPi, w tym również olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem, w leczeniu raka jajnika wskazuje m.in. obserwowana poprawa w zakresie PFS, szczególnie w subpopulacji pacjentek z nowo rozpoznanym, zaawansowanym rakiem jajnika z niedoborem rekombinacji homologicznej (HRD), w tym mutacjami *BRCA1/2* [30], [32], [35], [36], [38], [39], [42], [43], [44], [45], [46], [47]. Wyniki meta-analizy sieciowej wykazały natomiast porównywalną skuteczność kliniczną różnych PARPi (stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi) w terapii raka jajnika oraz na istotne wydłużenie PFS w wyniku terapii olaparybem stosowanym w skojarzeniu z bewacyzumabem, względem placebo [31]. Dodatkowo, autorzy przeglądów [31], [43] zaznaczyli że stosowanie olaparybu wiąże się z niską częstością występowania ciężkich działań niepożądanych, co jest zgodne z wynikami badania PAOLA-1, dotyczącego stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Wyniki badania PAOLA-1 zostały uwzględnione w raporcie oceniającym brytyjskiej agencji NICE, a stosunek korzyści klinicznej do bezpieczeństwa analizowanej interwencji został

oceniony przez NICE jako korzystny, czego efektem była pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach *Cancer Drug Fund*, w subpopulacji pacjentek z HRD.

10. DYSKUSJA

Rak jajnika jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonka pokrywającego jajnik lub z jego pochodnych albo z ognisk endometriozy w jajniku, których nieumiarkowane i nieprawidłowe namnażanie się prowadzi do powstania guza nowotworowego oraz jego przerzutów do innych tkanek [204], [205], [206]. Rak jajnika jest najgorzej rokującym nowotworem ginekologicznym [206]. Z kolei pierwotny rak jajowodu jest rzadko występującym nowotworem, którego etiologia nie jest do końca znana [207], podobnie jak pierwotny rak otrzewnej, który histopatologicznie jest nowotworem o utkaniu identycznym z inwazyjnym nabłonkowym rakiem jajnika [208].

Epidemiologia raka jajnika w Polsce i rokowanie

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [209], w 2018 roku w Polsce, nowotwór złośliwy jajnika stanowił 4,5% wszystkich zachorowań na nowotwory u kobiet. Pod względem śmiertelności nowotwór ten zajmował 5. pozycję i odpowiadał za 6,1% wszystkich zgonów z powodu nowotworów w populacji kobiet. Według danych KRN w Polsce łączna liczba zachorowań na raka jajnika wśród populacji kobiet w 2018 roku wynosiła 3 734, natomiast liczba zgonów z tego powodu - 2 829. **Prognoza wykonana na podstawie danych KRN wskazuje, że liczba nowych zachorowań na raka jajnika będzie się zwiększać do 2025 roku z nieznacznym zmniejszeniem współczynnika zachorowalności [206].**

Zaawansowany rak jajnika (w stadium III i IV wg FIGO) wiąże się z bardzo złym rokowaniem – około 70% pacjentek doświadcza nawrotu choroby (nawrotowy rak jajnika jest generalnie uważany za nieuleczalny) [210], [211]. Przeżycia 5-letnie u kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika wynoszą około 29% [212].

Istnieje wiele znanych czynników ryzyka wystąpienia raka jajnika, w tym między innymi wskazuje się na podłoże genetyczne rozwoju choroby [212]. Jednym z istotnych czynników tego typu są zaburzenia procesu rekombinacji homologicznej (HRD), które występują nawet w 50% przypadków raka jajnika [213], [214].

Największe szanse na wyleczenie raka jajnika uzyskiwane są w I linii leczenia, a kobiety z nowo zdiagnozowaną chorobą, są jedynymi pacjentkami z zaawansowanym rakiem jajnika, u których leczenie może prowadzić do całkowitej remisji klinicznej bez objawów choroby [215]. Z kolei nawracający rak jajnika jest uważany za chorobę nieuleczalną [210], [216]-[219], a czas do wystąpienia kolejnego nawrotu skraca się wraz z każdą kolejną linią terapii [220]. W związku z tym, głównym celem terapii nowo zdiagnozowanych pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika jest utrzymanie chorych w remisji tak długo jak to tylko możliwe po terapii I linii i leczeniu podtrzymującym oraz jak najdłuższe odroczenie w czasie konieczności zastosowania kolejnej chemioterapii.

Rola mutacji genu *BRCA* oraz zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej

Szczególną grupę chorych stanowią pacjentki z nowotworem jajnika charakteryzującym się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej, w tym m.in. obecnością mutacji w *BRCA1/2*, u których rokowanie jest lepsze niż w przypadku osób bez takich zaburzeń, ze względu na większą wrażliwość na leczenie pochodnymi platyny.

Mutacje w komórkach linii zarodkowej w genach *BRCA1* i *BRCA2* odpowiadają za znaczną większość przypadków rodzinnego zespołu dziedzicznego raka piersi i jajnika [221]. BRCA1 i BRCA2 to kluczowe białka efektorowe procesu naprawy DNA, biorące udział w naprawie dwuniciowych pęknięć DNA, głównie w mechanizmie rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination;* HR). Ponieważ rekombinacja homologiczna umożliwia prawidłowy przebieg replikacji DNA, zaburzenia tego procesu prowadzą do niestabilności genomu i procesu nowotworzenia; mutacje genu *BRCA* skutkują utratą jego ekspresji lub funkcji białka BRCA, w wyniku czego system naprawy DNA poprzez rekombinację homologiczną nie działa skutecznie i w genomie komórek dochodzi do kumulacji dwuniciowych pęknięć DNA [222]. Zaburzenia procesu rekombinacji homologicznej w wyniku genetycznych i epigenetycznych uszkodzeń genów szlaku HR stwierdza się u 41-50% chorych z nabłonkowym rakiem jajnika [36], [223]. Upośledzony mechanizm naprawy DNA wyjaśnia wrażliwość tych nowotworów na uszkodzenia DNA indukowane przez związki platyny. Ma także wpływ na ich profil genomowy: genom niskozróżnicowanego raka surowiczego jajnika jest niestabilny z powodu zaburzeń przebiegu procesu naprawy DNA w mechanizmie rekombinacji homologicznej [224].

Z mutacją germinalną genów *BRCA* związanych jest około 12-15% przypadków raka jajnika, a w kolejnych 5-7% przypadkach występują unikalne, nabyte mutacje somatyczne. Do utraty ekspresji genów *BRCA1* oraz *BRCA2* może również dochodzić w mechanizmie wyciszania epigenetycznego za pomocą ich hipermetylacji (11–13% przypadków), co oznacza, że zaburzenia w obrębie genów *BRCA1* lub *BRCA2* mogą dotyczyć łącznie około 30% chorych na raka jajnika [224]. W grupie nowotworów otrzewnej stwierdza się około 7% mutacji genu *BRCA1* [208].

Dodatkowo, dane z badań molekularnych wskazują także, że istnieje kolejna podgrupa raków, które posiadają rzadkie zaburzenia w różnych innych genach szlaku naprawy DNA na drodze rekombinacji homologicznej, takie jak amplifikacja *EMSY* (5–17%) lub utrata ekspresji *RAD51* (3–5%) kodującego główne białko rekombinacji homologicznej. Chociaż występują one dość rzadko, łącznie mogą stanowić kolejne 20% raków surowiczych jajnika o niskim stopniu zróżnicowania posiadających mutacje genów rekombinacji homologicznej [224].

Praktyka kliniczna

Podstawą pierwotnego leczenia raka jajnika jest skojarzenie zabiegu chirurgicznego oraz chemioterapii. Standardem postępowania w ramach pierwszej linii leczenia raka jajnika pozostaje dwulekowy schemat:

paklitaksel w dawce 175 mg/m^2 w 3-godzinnym wlewie i karboplatyna w dawce zależnej od AUC, podawane dożylnie pierwszego dnia 21-dniowego cyklu (przez 6 kolejnych cykli) [201].

Ponadto, u pacjentek w IV stopniu zaawansowania, III stopniu z pozostawionymi zmianami resztkowymi o średnicy >1 cm w czasie zabiegu cytoredukcji oraz u chorych nieoperowanych zaleca się stosowanie schematu trójlekowego tj. standardowej chemioterapii opartej na karboplatynie z paklitakselem wraz z bewacyzumabem, a następnie leczenie podtrzymujące bewacyzumabem w monoterapii. W Polsce u pacjentek z mutacją *BRCA1/2*, z odpowiedzią na chemioterapię opartą na związkach platyny refundowany jest aktualnie w leczeniu podtrzymującym olaparyb w monoterapii [201].

Poza leczeniem podtrzymującym po terapii I linii, jedyną opcją dla pacjentów jest rutynowa kontrola, jednak u około 70% pacjentek, w ciągu około 3 lat dochodzi do nawrotu choroby i konieczne jest wdrożenie kolejnej chemioterapii [211]. U 70-80% pacjentów z nawrotem choroby występuje również oporność na chemioterapię opartą na pochodnych platyny, stosowaną w II linii leczenia [225], [226], co ogranicza dostępne możliwości terapeutyczne. W związku z powyższym, kładzie się większy nacisk na wzmocnienie strategii leczenia stosowanego w ramach I rzutu, w celu jak najdłuższego utrzymania odpowiedzi na leczenie i odroczenia nawrotu choroby tak długo, jak tylko to możliwe.

Z uwagi niekorzystne rokowanie w przypadku pacjentek ze zdiagnozowanym rakiem jajnika, szczególnie w stadium zaawansowanym i o niskim stopniu zróżnicowania histologicznego, ważne jest poszukiwanie i wdrażanie nowych terapii, wydłużających przeżycie i poprawiających jakość życia chorych. **Istnieje więc silna, niezaspokojona potrzeba opracowania i wdrożenia terapii podtrzymującej zapewniającej możliwość długofalowego utrzymania odpowiedzi na leczenie i osiągnięcie długotrwałej remisji choroby już w czasie leczenia pierwszej linii, co opóźniłoby dalsze leczenie cytotoksyczne, w sytuacji, gdy całkowite wyleczenie choroby jest niemożliwe. Utrzymanie remisji choroby przekłada się również na poprawę jakości życia pacjentek zarówno pod względem fizycznym jak i psychicznym, a także, dzięki zmniejszeniu odsetka chorych, u których wystąpił nawrót choroby po leczeniu pierwszej linii, może wpływać na redukcję obciążenia ekonomicznego płatnika publicznego związanego z leczeniem nawrotów raka jajnika. Poznanie mechanizmów molekularnych prowadzących do rozwoju nowotworu u pacjentek z HRD, w tym *BRCA1/2* stwarza możliwość opracowania terapii ukierunkowanych, pozwalających** dodatkowo poprawić wskaźniki przeżycia, które powinny być niezwłocznie wdrażane do praktyki klinicznej.

Obecna sytuacja refundacyjna dostępnych opcji leczenia dla chorych z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, pomimo wprowadzenia zmian w programie lekowym B.50, dedykowanym leczeniu tych schorzeń od 1 maja 2021 r., nadal posiada ograniczenia, które nie pozwalają w sposób optymalny prowadzić terapii pacjentek w tym obszarze. W świetle najnowszych badań [1], [15], [186] inhibitory PARP, w tym

olaparyb, stanowią wysoce skuteczną opcję leczenia podtrzymującego u chorych z niedoborem (deficytem) procesu rekombinacji homologicznej, definiowanymi nie tylko jako obecność mutacji w genach *BRCA1/2* ale także jako niestabilność genomu. Należy również zaznaczyć, że istnieją sytuacje kliniczne, w których zasadne byłoby zastosowanie olaparybu z skojarzeniu bewacyzumabem, zatem połączenia leków, które aktualnie nie jest refundowane w Polsce – w populacji pacjentek znajdującej się w grupie wysokiego ryzyka nawrotu (tj., stadium FIGO IV lub FIGO III z obecną chorobą resztkową >1 cm po zabiegu cytoredukcji) i jednocześnie posiadających deficyt HRD (mutacje *BRCA1/2* lub niestabilność genomu).

W najnowszych wytycznych opracowanych przez *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) w 2020 roku [36] i National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2021 [239] wskazano na zasadność dołączenia olaparybu do bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym u chorych z rakiem jajnika w III lub IV stadium zaawansowania oraz potwierdzoną somatyczną lub germinalną mutacją w genach *BRCA1/ BRCA2* lub z niestabilnością genomową w przypadku uzyskania częściowej lub całkowitej odpowiedzi na chemioterapię w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanych mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. *poly-ADP-ribose polymerase*, PARP-1, PARP-2 i PARP-3). Polimeraza poli-ADP-rybozy jest jednym z enzymów systemu naprawy uszkodzeń DNA przez wycinanie zasad [222]. Ponieważ mutacje genów szlaku rekombinacji homologicznej, w tym dezaktywujące mutacje *BRCA* sprawiają, że nowotwory takie stają się zależne od innych mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA, zahamowanie PARP w obecności zaburzeń mechanizmu rekombinacji homologicznej uniemożliwia efektywną naprawę pojedynczych pęknięć DNA przez wycinanie par zasad, czego skutkiem jest ich nagromadzenie w komórkach i apoptoza komórki lub sztucznie wywołana letalność [222], [224], [227].

Interwencja wnioskowana tj. produkt leczniczy Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) została zarejestrowana do stosowania w analizowanym wskazaniu wraz z bewacyzumabem na terenie Unii Europejskiej przez agencję *European Medicines Agency* (EMA) we wrześniu 2020 roku oraz przez amerykańską agencję *Food and Drug Administration* (FDA) w maju 2020 roku [19], [228], [229].

Niniejszą analizę kliniczną przeprowadzono w związku z ubieganiem się przez Wnioskodawcę o finansowanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48) w ramach proponowanego przez Zamawiającego Programu lekowego [198].

[redacted]

Wnioskowane wskazanie dotyczy zatem olaparybu stosowanego w ramach leczenia podtrzymującego, w następujących subpopulacjach nowo zdiagnozowanych, dorosłych pacjentów, z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową lub NED) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny:

- w skojarzeniu z bewacyzumabem – u pacjentek z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*, HRD) innymi niż mutacje *BRCA1/2*, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm);
- w skojarzeniu z bewacyzumabem – u pacjentek mutacjami *BRCA1/2*, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm);

[redacted]

[redacted]

Wybór technologii alternatywnej

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych, obowiązującym od dnia 1 listopada 2021 roku [230] w leczeniu nowotworu złośliwego jajnika (C56), w Polsce refundowane są:

- w ramach katalogu chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (załącznik C), leki takie jak: bleomycyna, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, docetaksel, doksorubicyna, pegylowana liposomalna doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, irinotekan, melfalan, metotreksat, paklitaksel, tamoksifen, tiotepa, topotekan (doustnie; wstrzyknięcie), winkrystyna, winorelbina (dla rozpoznania C57 oraz C48 por. rozdz. 2.8.);
- w ramach programu lekowego B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)":
    - **bewacyzumab w populacji pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej,** w przypadku którego podstawowymi kryteriami włączenia do programu są: histologiczne rozpoznanie raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm; niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego raka jajnika; dopuszczalna wcześniejsza chemioterapia neoadjuwantowa,
    - **olaparyb**, **w postaci kapsułek twardych** (50 mg) i tabletek powlekanych, w populacji pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, dla którego podstawowymi kryteriami włączenia do programu są: histologiczne rozpoznanie [surowiczego] raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*, G2 lub G3), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; obecność mutacji w genie *BRCA1* i/lub w *BRCA2* (dziedzicznej i (lub) somatycznej); platynowrażliwość (nawrót w okresie >6 miesięcy od zakończenia leczenia pochodnymi platyny); otrzymanie co najmniej dwóch linii leczenia schematami chemioterapii zawierającymi pochodne platyny (np. karboplatynę, cisplatynę), odpowiedź na leczenie po ostatniej chemioterapii z pochodnymi platyny (całkowita lub częściowa według RECIST),
    - **olaparyb w postaci tabletek w populacji chorych na nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej,** dla którego podstawowymi kryteriami włączenia do programu są: histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade, G2 lub G3*), raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej; obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie *BRCA1* lub w *BRCA2* (dziedzicznej lub somatycznej); całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej i aktualny sposób refundacji w Polsce poszczególnych schematów terapeutycznych za odpowiednie komparatory **w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową lub NED) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny:**

- w subpopulacji pacjentek z grupy wysokiego ryzyka z HRD (definiowanymi jako obecność mutacji BRCA1/2 lub niestabilności genomu), u których miałby być stosowany olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem jako komparator wybrano bewacyzumab (tj. schemat obejmujący bewacyzumab+chemioterapię opartą na paklitakselu i karboplatynie a następnie stosowanie bewacyzumabu w dawce 7,5 mg w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego);

[redacted]

Szczegóły wyboru komparatora przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego [201].

<u>Efektywność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w analizowanym wskazaniu</u>

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane, podwójnie zaślepione, zewnętrznie sponsorowane badanie kliniczne o akronimie PAOLA-1 [1]-[14] oceniające efektywność kliniczną olaparybu w postaci tabletek w skojarzeniu z bewacyzumabem (w dawce 15 mg/kg) w bezpośrednim porównaniu do placebo z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym (FIGO III-IV), rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano obiektywną odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny i bewacyzumabie. **Badanie to było pierwszym dla inhibitora PARP, w którym grupę kontrolną stanowiła aktywna terapia a ponadto badanie przeprowadzono w szerokiej, wysoce reprezentatywnej populacji pacjentek, niezależnie od ryzyka wystąpienia nawrotu choroby (*high risk* i *low risk*).** Jakość metodologiczna badania PAOLA-1 była wysoka – w badaniu zastosowano podejście do testowanej hipotezy typu *superiority*, a ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie. Należy zaznaczyć, że w badaniu PAOLA-1 poza oceną pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS) przeprowadzaną przez badacza, ocenę przeprowadzał również niezależny, centralny komitet oceniający, a także wykonano szereg innych analiz wrażliwości.

Wyniki raporotowane w ramach badania PAOLA-1 [1]-[14] wskazały, że stosowanie opalarybu w skojarzeniu z bewacyzumabem, w porównaniu do placebo z bewacyzumabem w populacji ogólnej (tj. niezależnie od statusu HRD) wiąże się z istotnym statystycznie jak i klinicznie wydłużeniem o 5,5 miesiąca mediany czasu wolnego od progresji choroby i redukcją o 41% ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu w ocenie badaczy (22,1 vs 16,6 miesięcy; HR=0,59; 95% CI: 0,49; 0,72; p<0,001). W chwili odcięcia danych w marcu 2019 roku, u 47,9% pacjentów z grupy badanej (olaparyb+bewacyzumab) nie występowały objawy progresji choroby, w porównaniu z 27,9% pacjentów z grupy kontrolnej (placebo+bewacyzumab). Uzyskane wyniki są szczególnie znaczące, biorąc pod uwagę zastosowanie w ramieniu kontrolnym badania poza placebo również aktywnej interwencji w postaci bewacyzumabu. Raportowane korzyści z leczenia olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS) w badaniu PAOLA-1 potwierdzają również wyniki przedstawione dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, m.in.:

- istotne statystycznie wydłużenie o 6,3 miesiąca mediany czasu do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (24,8 vs 18,5 miesięcy; [redacted] p<0,05),
- istotne statystycznie wydłużenie czasu od randomizacji do wystąpienia pierwszej progresji choroby (ocenianej na podstawie kryteriów RECIST wersja 1.1. i poziomu CA-125) lub zgonu o 42% (HR=0,58; 95% CI: 0,48; 0,69; p<0,0001),
- istotne statystycznie wydłużenie czasu od randomizacji do przerwania leczenia lub zgonu o 17% (HR=0,83; 95% CI: 0,71; 0,98; p<0,05).
- istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia do wystąpienia drugiej progresji choroby lub zgonu o 22% (HR=0,78; 95% CI: 0,64; 0,95; p=0,0125) – w momencie drugiego odcięcia danych w marcu 2020 roku.

Dodatkowo, w badaniu PAOLA-1 przeprowadzono zaplanowaną przed rozpoczęciem badania analizę skuteczności klinicznej w analizowanej populacji w wyodrębnionej subpopulacji pacjentów z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (w tym z obecnością mutacji genu *BRCA*), która to subpopulacja jest zgodna z populacją docelową niniejszej analizy. Przeprowadzona analiza w subpopulacji pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem wykazała, że stosowanie olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do placebo z bewacyzumabem wiąże się z istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu aż o 67% (HR=0,33; 95% CI: 0,25; 0,45). Mediana PFS (w ocenie badacza) w grupie stosującej olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem wynosiła ponad trzy lata (37,2 miesięcy) i była ponad dwukrotnie dłuższa niż w grupie kontrolnej badania (17,7 miesięcy). W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy PFS (mediana czasu obserwacji wynosiła 24,4 miesiąca w obu ramionach badania), prawie dwie trzecie (65,9%) pacjentów z grupy badanej (olaparyb + bewacyzumab) nie miało progresji choroby, w porównaniu z zaledwie 29,4% pacjentów w grupie kontrolnej (placebo + bewacyzumab). Ponadto, wysoka korzyść kliniczną z zastosowania schematu olaparyb+bewacyzumab w postaci wydłużenia PFS obserwowano w subpopulacji pacjentek z HRD

[redacted]

Ogólnie, obserwowany w badaniu PAOLA-1 profil bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem był zgodny z wynikami z zakresu bezpieczeństwa uzyskanymi w ramach wcześniejszych badań klinicznych dotyczących zastosowanych interwencji, a leczenie skojarzone nie miało wpływu na tolerancję ani toksyczność olaparybu oraz bewacyzumabu. Zdarzenia niepożądane ogółem występowały częściej w grupie stosującej olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem niż w grupie kontrolnej (placebo + bewacyzumab), jednak różnica ta była niewielka (odpowiednio: 99% vs 96%). Natomiast, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych o co najmniej 3 stopniu nasilenia czy ciężkich zdarzeń niepożądanych. Należy przy tym zaznaczyć, że ogólny profil bezpieczeństwa olaparybu jest dobrze poznany w toku licznych badań klinicznych, obejmujących raki różnego pochodzenia z mutacjami *BRCA1/2*, w tym piersi, prostaty, trzustki czy nawrotowym raku jajnika [19].

[redacted]

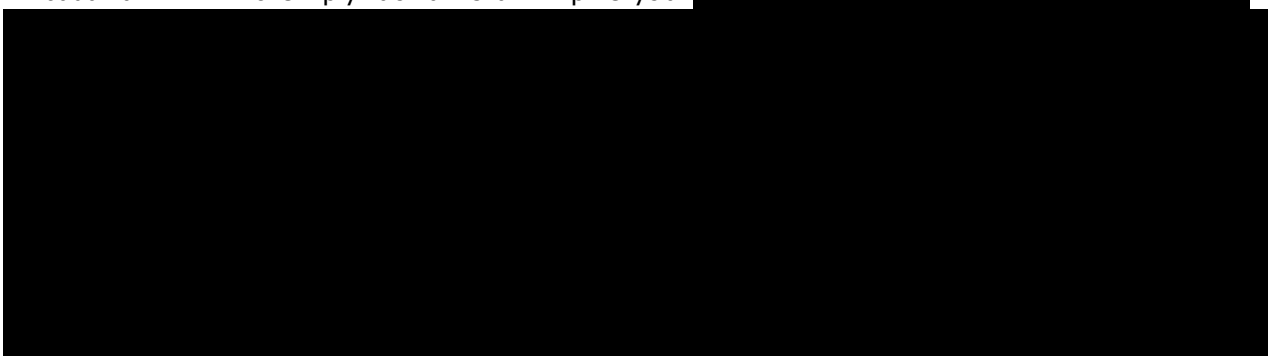
Ograniczeniem badania PAOLA-1 jest [redacted]

Wyniki porównania z komparatorami

Nie zidentyfikowano badań uwzględniających bezpośrednie porównanie olaparybu z komparatorami w rozpatrywanych populacjach pacjentek, jak również badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Wyniki przeglądu systematycznego z meta-analizą Zhou i wsp. 2013 [234] wskazują, ze skuteczność obu dawek bewacyzumabu tj. 7,5 mg/kg oraz 15 mg/kg w zakresie PFS oraz OS jest porównywalna (PFS: HR= 1,04; 95% CI: 0,88; 1,24, OS: HR=1,15; 95% CI: 0,88; 1,50), przy czym zastosowanie bewacyzumabu w wyższej dawce zwiększa toksyczność terapii.

W badaniu PRIMA oceniano skuteczność i tolerancję niraparybu w porównaniu z placebo u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, u których wystąpiła odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu. Niemniej jednak, w przeciwieństwie do badania PAOLA-1, w którym w kryteriach włączenia nie stosowano ograniczeń odnośnie wcześniejszych zabiegów chirurgicznych i ich wyników, badanie PRIMA obejmowało tylko tych pacjentów w stadium III, którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową i operację odroczoną lub mieli widoczne zmiany resztkowe lub chorobę nieoperacyjną, oprócz pacjentów chorobą w stadium IV. Większe obciążenie chorobą w populacji ogólnej pacjentek z badania PRIMA może wpływać na wskaźniki przeżycia.



Założenie to potwierdzają wyniki porównania pośredniego z dopasowaniem populacji pomiędzy badaniami PAOLA-1 a PRIMA, które wykazały istotną statystycznie przewagę olaparybu z bewacyzumabem względem placebo w zakresie PFS, w leczeniu podtrzymującym, w subpopulacji pacjentek z HRD (redukcja ryzyka progresji lub zgonu o 77%) [48].

[redacted]

Należy przy tym zaznaczyć, że wyniki innego badania dla inhibitora PARP, veliparybu [186], stosowanego najpierw wraz z chemioterapią a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej z HRD również wskazują na istotną korzyść w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby z dodania inhibitora PARP do terapii. Do wspomnianego randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego III fazy o akronimie VELIA rekrutowano kobiety w wieku najmniej 18 lat, wcześniej nieleczone, u których zdiagnozowano surowiczego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w III lub IV stopniu zaawansowania wg kryteriów FIGO [186]. Ogółem 1140 zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do 3 grup:

- kontrolnej - leczonej chemioterapią dwulekową (karboplatyna+paklitaksel) wraz z placebo, a następnie otrzymującej placebo w ramach leczenia podtrzymującego,
- badanej I - otrzymującej inhibitor PARP, veliparyb tylko w leczeniu skojarzonym z chemioterapią, a następnie placebo w ramach leczenia podtrzymującego;
- badanej II - leczonej veliparybem stosowanym wraz z chemioterapią , a następnie w leczeniu podtrzymującym.

Ponadto wśród pacjentek wyodrębniono 3 kohorty: kohortę z mutacją *BRCA*, kohortę z HRD (w tym z mutacjami *BRCA*) oraz populację ogólną, zgodną z intencją leczenia (ITT), obejmującą wszystkie zrandomizowane chore niezależnie od statusu HRD. Pacjentki z HRD stanowiły 63% ogólnej populacji chorych, niezależnie od przydzielonej terapii. Operacja cytoredukcyjna mogła być przeprowadzona przed inicjacją leczenia lub po 3 cyklach chemioterapii. [redacted] Odpowiedź na chemioterapię nie była konieczna do włączenia do tego badania, a przeżycie wolne od progresji mierzono od randomizacji (rozpoczęcia chemioterapii), w przeciwieństwie do innych badań dla inhibitorów PARP, w których leki te stosowano jedynie w ramach terapii podtrzymującej (PRIMA i PAOLA-1). W subpopulacji pacjentek z mutacją *BRCA* mediana PFS (czasu przeżycia wolnego od progresji) wynosiła 34,7 miesiąca w grupie leczonej veliparybem w całym badaniu i 22,0 miesiąca w grupie kontrolnej (HR= 0,44; 95% CI: 0,28; 0,68; p<0,001), natomiast w subpopulacji z HRD mediana

PFS wynosiła 31,9 miesiąca w grupie leczonej veliparybem w całym badaniu i 20,5 miesiąca w grupie kontrolnej (HR=0,57; 95% CI: 0,43; 0,76; p<0,001). Leczenie veliparybem w połączeniu z chemioterapią prowadziło do częstszego występowania anemii i małopłytkowości, jak również nudności i ogólnego zmęczenia. Uzyskane wyniki świadczą, że dodanie inhibitora PARP do standardowego leczenia istotnie wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby w subpopulacji pacjentek z HRD [186].
Można zatem mówić o tzn., efekcie klasy w przypadku inhibitorów PARP, które ze względu na podobny mechanizm działania będą skuteczne w populacji pacjentek z HRD, [redacted]

Obserwowana w badaniu PAOLA-1 [1]-[14] istotna korzyść kliniczna w postaci wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji w wyniku leczenia olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem w subpopulacji pacjentek z mutacją w obrębie genu *BRCA* (HR=0,31; 95% CI: 0,20; 0,47) była zbliżona do wyniku obserwowanego w badaniu klinicznym o akronimie SOLO-1 [26]-[29], w ramach którego olaparyb w leczeniu podtrzymującym po pierwszej linii chemioterapii opartej na związkach platyny podawano w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika i mutacją w genie *BRCA1* lub/i *BRCA2* (HR=0,30; 95% CI: 0,23; 0,41). Jednocześnie, poprawa w zakresie PFS obserwowana w grupie kontrolnej w badaniu PAOLA-1 wynikała prawdopodobnie z dołączenia bewacyzumabu do placebo lub różnic w zakresie selekcji chorych (mediany PFS w grupach kontrolnych: 21,7 oraz 13,8 miesiąca, odpowiednio w badaniu PAOLA-1 oraz SOLO-1). Porównując wyniki pomiędzy badaniami PAOLA-1 oraz SOLO1, należy mieć na uwadze istniejące różnice pomiędzy tymi badaniami, przede wszystkim rozbieżności w zakresie wyjściowej charakterystyki populacji włączonych do badań. Obciążenie chorobą pacjentek biorących udział w badaniu PAOLA-1 było większe, z równocześnie mniejszym odsetkiem chorych, które zostały wcześniej poddane pierwotnej operacji cytoredukcyjnej (51% w badaniu PAOLA-1 oraz 63% w badaniu SOLO1), jak również większym odsetkiem pacjentek, u których występowała resztkowa choroba makroskopowa po operacji cytoredukcyjnej (35% vs 22%) oraz większym odsetkiem pacjentek z chorobą w IV stadium zaawansowania (30% vs 17%).

Podobnie jak w przypadku oceny skuteczności klinicznej, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem uzyskane w badaniu PAOLA-1 [1]-[14] były ogólnie spójne z wynikami uzyskanymi w ramach badania SOLO1 [26]-[29]. Niemniej jednak, więcej pacjentów zgłaszało przerwanie leczenia olaparybem z powodu zdarzeń niepożądanych w PAOLA-1 (20%) w porównaniu z SOLO-1 (12%) co można częściowo wytłumaczyć innym sposobem zgłaszania i gromadzenia danych dotyczących przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniu PAOLA-1 niż w badaniach SOLO1 czy PRIMA. W badaniu PAOLA-1 sponsor badania pytał o „podjęcie decyzji prowadzącej do przerwania" i zachęcał do zgłaszania zdarzeń niepożądanych, natomiast w badaniu SOLO1 nie zostało zastosowane takie podejście. Pod względem poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w badaniu PAOLA-1 obserwowano wyższe ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego

niż w badaniu SOLO1, co wynika z faktu, że jest to typowe, często obserwowane zdarzenie niepożądane raportowane w trakcie leczenia bewacyzumabem.

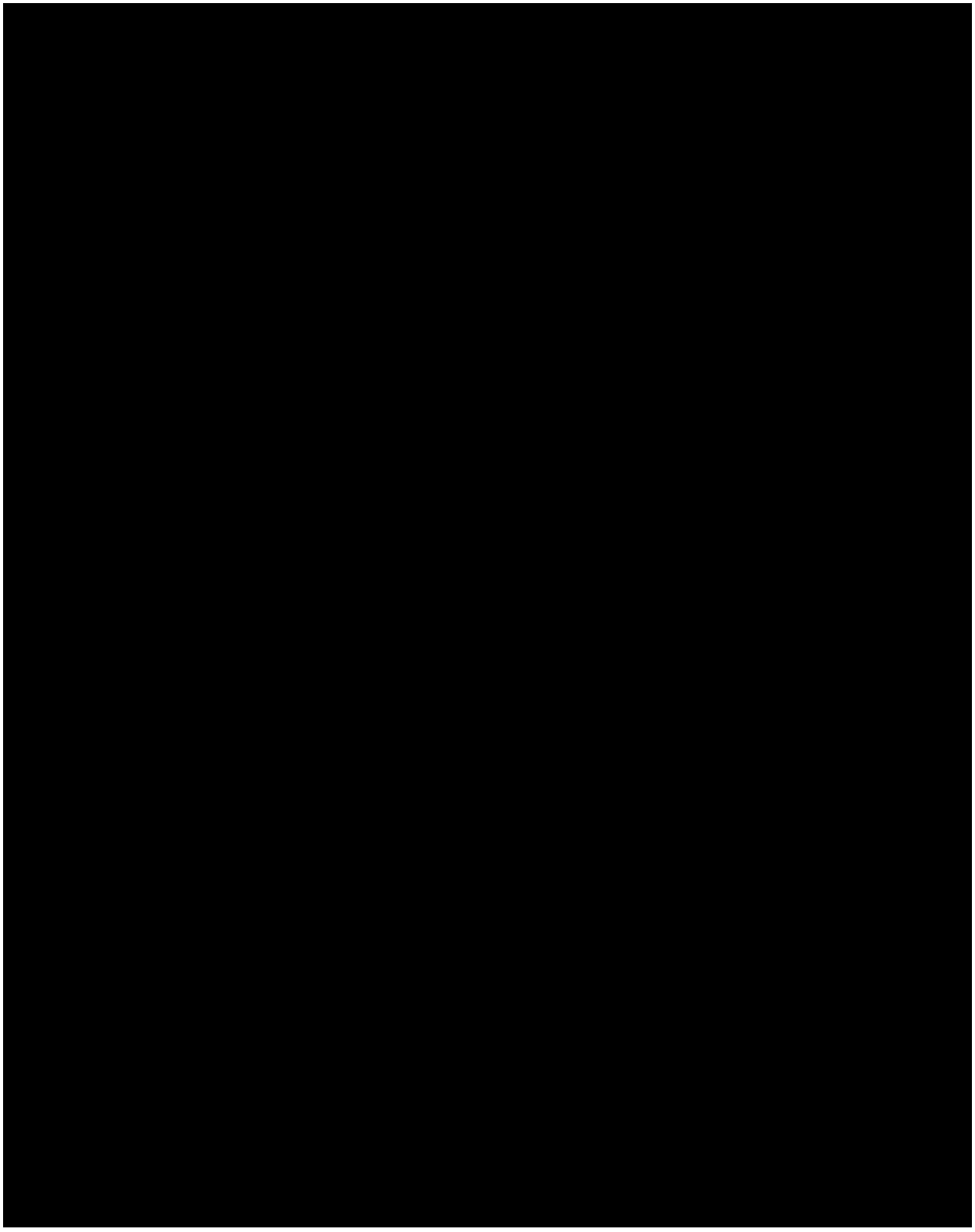
Wyniki badań o niższej jakości oraz opracowań (badań) wtórnych

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych pierwotnych badań o niższej wiarygodności, w tym badań obserwacyjnych odpowiadających rzeczywistej praktyce klinicznej, w których oceniano efekty kliniczne olaparybu podawanego w postaci tabletek powlekanych w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym we wnioskowanych populacjach pacjentek. Jednak należy mieć na uwadze, że brak takich badań najprawdopodobniej wynika z faktu, że lek w postaci tabletek został wprowadzony do obrotu stosunkowo niedawno. Jednakże, w niniejszej analizie uwzględniono przeglądy systematyczne, które dotyczyły oceny efektywności klinicznej różnych PARPi (w tym również olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem) w terapii pacjentek z rakiem jajnika [30]-[39]. Wyniki tych przeglądów systematycznych są zasadniczo zgodne z wynikami badania PAOLA-1, potwierdzając skuteczność kliniczną PARPi (w tym olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem) w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby szczególnie w subpopulacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika z niedoborem rekombinacji homologicznej (HRD), w tym mutacjami *BRCA1/2* [30], [32], [35], [36], [38], [39], **równocześnie wskazując na porównywalną skuteczność kliniczną różnych PARPi w terapii raka jajnika** [31]. W przeglądzie systematycznym z meta-analizą [31] nie wykazano ponadto istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem olaparybu w monoterapii, przy podobnie jak w przypadku porównania pośredniego z dopasowaniem populacji (PAITC) przedstawionowgo w opracowaniu [49] odnotowano wyraźny trend na korzyść olaparybu+bewacyzumabu, przejawiający się redukcją ryzyka progresji lub zgonu o 26% w popualcji pacjentek z mutacjami *BRCA*.

Z kolei w przeglądzie [33], Autorzy zaznaczyli, że w oparciu o aktualne dane przeprowadzenie porównania PAITC pomiędzy badaniem PAOLA-1 a SOLO1 jest niemożliwe, ż uwagi na trzy podstawowe różnice między badaniami PRIMA i PAOLA-1: kryterium włączenia związane z chorobą resztkową było szersze w badaniu PAOLA-1, otrzymanie chemioterapii neoadjuwantowej które zostało zidentyfikowane jako czynnik zakłócający, który może wpływać na PAITC; rozbieżności w ocenie rodzaju i częstotliwości pomiaru wyniku PFS. Niemniej jednak, porównanie takie zostało wykonane w opracowaniu [48], którego Autorzy mieli dostęp do indywidualnych danych pacjentów z badania PRIMA, co pozwoliło na dopasowanie pacjentów z obu badań pod względem wyjściowych charakterystyk.

Dodatkowo, autorzy przeglądu systematycznego [30] i [39] wskazali, że stosowanie PARPi wiąże się ze stosunkowo małą częstością występowania ciężkich działań niepożądanych, co również jest zgodne z wynikami badania PAOLA-1.

Możliwość przełożenia efektów uzyskanych w badaniu włączonym do analizy klinicznej na efektywność olaparybu w populacji wnioskowanej



[redacted]

Dawka olaparybu stosowana w badaniu PAOLA-1 była zgodna z dawkowaniem wskazanym w Charakterystyce produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) [19] oraz zmodyfikowanym programem lekowym [198]. Występują natomiast różnice w dawkowaniu bewacyzumabu – w badaniu PAOLA-1 bewacyzumab był stosowany w dawce 15 mg/kg co 3 tygodnie do 15 miesięcy, rekomendowanej w ChPL Lynparza® [19] i zarejestrowanej w ChPL Avastin® [233], natomiast w zmodyfikowanym programie lekowym dawkowanie bewacyzumabu wynosi 7,5 mg/kg co 3 tygodnie [198], co wynika z faktu, że jest to jedyny refundowany schemat dawkowania tego leku w Polsce w raku jajnika (na podstawie wyników badania ICON7), finansowany jedynie w subpopulacji pacjentek z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby.

[redacted]

[redacted]

W badaniu PAOLA-1 oceniano istotne klinicznie punkty końcowe oraz ich surogaty (przyjęte w praktyce klinicznej, których związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi jest dobrze udokumentowany w literaturze naukowej) z zakresu skuteczności klinicznej jak i profilu bezpieczeństwa, takie jak m.in.: czas przeżycia wolny od progresji, czas przeżycia do kolejnej terapii, czas przeżycia do drugiej progresji, czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii, a także czas przeżycia całkowitego.
Biorąc pod uwagę, że populację docelową stanowią pacjentki, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (całkowitą lub częściową) na ostatnią chemioterapię z zastosowaniem schematów zawierających pochodne platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem, a olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem stosuje się w ramach terapii podtrzymującej, uzyskanie odpowiedzi na leczenie (rozumianej jako zmniejszenie wielkości guza) nie stanowi bezpośredniego celu ocenianej interwencji.
Należy podkreślić, że w badaniu PAOLA-1 zastosowano rygorystyczne metody analizy czasu przeżycia wolnego od progresji; parametr PFS oceniany był na poziomie ośrodków klinicznych przez lekarzy/badaczy prowadzących i nadzorujących przebieg badania klinicznego, ale także centralnie – przez niezależny panel ekspertów.

Co istotne, w badaniu PAOLA-1 oceniano wpływ zastosowanego leczenia na jakość życia warunkowaną stanem zdrowia (HRQoL) na podstawie kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, *EORTC QLQ-OV28* oraz EQ-5D-5L. W związku z działaniami niepożądanymi indukowanymi przez leki przeciwnowotworowe oraz dolegliwościami wywołanymi nowotworem, jakość życia chorych podczas terapii onkologicznej ma duże znaczenie i stanowi ważny parametr oceniający efektywność stosowanej terapii.

Rozpatrując badania dla komparatorów w przypadku badania PRIMA [15]-[18] reprezentatywność interwencji tj., chemioterapii opartej na karboplatynie i paklitakselu a następnie stosowania placebo w ramach leczenia podtrzymującego oceniono stosunkowo wysoko, ponieważ niemal wszystkie pacjentki stosowały schemat oparty na karboplatynie i taksanie, natomiast reprezentatywność populacji oceniono jako średnią z uwagi na [redacted]

<u>Podsumowanie</u>

W kontekście występowania nawrotów choroby u około 70% pacjentek z rakiem jajnika, leczenie za pomocą olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę nowozdiagnozowanych pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub

pierwotnym rakiem otrzewnej, które uzyskały odpowiedź na leczenie I linii z wykorzystaniem chemioterapii opartej na platynie w skojarzeniu z bewacyzumabem, w zakresie możliwości długofalowego utrzymania odpowiedzi na leczenie i osiągnięcia długotrwałej remisji choroby już w czasie leczenia pierwszej linii, co przekładałoby się na opóźnienie ewentualnego dalszego leczenia cytotoksycznego.

Olaparyb jest pierwszym w swojej klasie lekiem należącym do grupy PARPi podawanym doustnie w wielu wskazaniach, w tym między innymi w zaawansowanym raku jajnika. Zahamowanie enzymów PARP przez olaparyb w komórkach nowotworowych, powoduje kumulację uszkodzeń DNA, co prowadzi do wzrostu niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej. W HRD-dodatnich komórkach nowotworowych, inhibicja enzymów PARP prowadzi do syntetycznej letalności, z powodu braku w tych komórkach wystarczających mechanizmów/ścieżek naprawy DNA. Uważa się, że jest to przyczyną zwiększonej skuteczności PARPi w przypadku HRD-dodatnich nowotworów. Natomiast w komórkach prawidłowych szlaki naprawy rekombinacji homologicznej działają prawidłowo i dlatego inhibicja PARP ma na nie minimalny wpływ, co pozwala na stosunkowo długie leczenie z zastosowaniem PARPi.

Podsumowując, obserwowane w badaniu PAOLA-1 korzyści kliniczne stosowania olaparybu m.in. w zakresie wydłużenia PFS zarówno w ogólnej populacji pacjentek jak i w subpopulacji pacjentek z zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej są bezprecedensowe w populacji chorych na zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu oraz pierwotnego raka otrzewnej. Ten znaczący wzrost liczby pacjentek bez progresji choroby w wyniku zastosowanej terapii uwydatnia potencjał olaparybu w zakresie istotnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od nawrotów choroby oraz odroczenia konieczności podania kolejnych cykli chemioterapii. W związku z powyższymi udokumentowanymi korzyściami, leczenie olaparybem (w skojarzeniu z bewacyzumabem lub bez) w ramach terapii podtrzymującej dla pacjentek z zaawansowanym, nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej powinno być dostępne jako świadczenie gwarantowane w ramach programu lekowego w szerokiej populacji pacjentek z HRD, a nie tylko jak dotychczas z mutacjami BRCA1/2.

11. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

[redacted] Jednak należy zaznaczyć, że w ramach badania PAOLA-1 w zakresie analizy pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS), jak również w zakresie oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie i czasu przeżycia do drugiej progresji choroby lub zgonu zaprezentowano wyniki dla wyodrębnionej subpopulacji pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem. Wyniki te stanowiły ponadto podstawę do zarejestrowania przez EMA [19] olaparybu stosowanego wraz z bewacyzumabem terapii pacjentek z HRD.

Inne ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- [redacted] identyfikowano tylko 1 badanie kliniczne wysokiej jakości, w którym oceniano efekty kliniczne olaparybu (tabletki powlekane) stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (FIGO III-IV), rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową lub NED) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny i bewacyzumabie (badanie PAOLA-1), przeprowadzone w szerokiej populacji pacjentek, bez względu na wynik operacji cytoredukcyjnej; [redacted]

[redacted] jednakże brak takich badań najprawdopodobniej wynika z faktu, że lek w postaci tabletek został zarejestrowany w skojarzeniu z bewacyzumabem stosunkowo niedawno;

- nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących wyłącznie efektywności klinicznej olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem w analizowanym wskazaniu, jakkolwiek odnaleziono przeglądy systematyczne, które dotyczyły oceny efektywności klinicznej PARPi w terapii raka jajnika, uwzględniające między innymi jedyne dostępne badanie dla analizowanej interwencji (PAOLA-1);
- dane przedstawione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem oparte są na publikacjach, w których uwzględniono wyniki badań dotyczących olaparybu stosowanego zarówno postaci kapsułek, jak i tabletek - publikacje opracowane przez EMA, FDA, dane z bazy *Lareb* (tam gdzie było to możliwe podkreślono ocenę bezpieczeństwa terapii skojarzonej olaparyb + bewacyzumab);
- **brak badań pierwotnych, uwzględniających bezpośrednio porównanie wnioskowanej interwencji z komparatorami; pomimo identyfikacji badań dla komparatorów – brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego;**
- **zidentyfikowane badania kliniczne dla komparatorów różniły się pod względem charakterystyki wyjściowej populacji pacjentek w nich uczestniczących.**

<u>Ograniczenia badania RCT o akronimie PAOLA-1 uwzględnionego w analizie klinicznej:</u>

- badanie wciąż jest w toku, w formie publikacji pełnotekstowej przedstawiono dane ze wstępnej analizy przeprowadzonej po odcięciu danych w marcu 2019 roku oraz kolejnej analizy w marcu 2020 roku;
- w przypadku niektórych drugorzędowych punktów końcowych (TSST, czas od randomizacji do wystąpienia najwcześniejszej progresji lub zgonu, czas od randomizacji do przerwania leczenia lub zgonu, czas przeżycia całkowitego, jakość życia) wykorzystano dane pochodzące [redacted]

[redacted] [4], których wiarygodność jest z definicji niższa ze względu na fakt, że są to materiały nieopublikowane;

[redacted]

- dane dotyczące ORR, TSST oraz finalnej analizy PFS2 pozyskano z abstraktów konferencyjnych, których wiarygodność jest z definicji niższa niż danych pochodzących z publikacji pełnotekstowych,
- analiza efektywności klinicznej olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w subpopulacji pacjentek z HRD-dodatnim nowotworem była wcześniej zaplanowana, jednak nie była uwzględniona w procedurach oceny niektórych drugorzędowych punktów końcowych;

[redacted]

Ograniczenia badania RCT o akronimie SOLO1 (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)

- w grupie kontrolnej, ze 131 zrandomizowanych pacjentek, jedna chora wcześnie wycofała się z udziału w badaniu, nie otrzymując tabletek z placebo, stąd też w analizie bezpieczeństwa uwzględniono dane od 130 chorych.

Ograniczenia badania o akronimie PRIMA:

- badanie przeprowadzono w populacji ogólnej pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (niezależnie od statusu HRD), przy czym przeprowadzono analizę wyników w podgrupach dla pacjentek z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (HRD);

[redacted] rak danych z zakresu bezpieczeństwa w podgrupach dla pacjentek w zaburzeniami rekombinacji homologicznej (HRD) czy HRR, [redacted]

[redacted]

- nie podano dokładnego dawkowania stosowanych wcześniej schematów chemioterapii, przy czym w badaniu >90% pacjentek stosowało wcześniej chemioterapię opartą na taksanie i >90% opartą na pochodnych platyny (głównie karboplatynie), które stanowią główne schematy leczenia w Polsce i na świecie;
- niedojrzałe dane z zakresu przeżycia całkowitego, czasu do drugiej progresji choroby czy czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej (dostępne niedojrzałe dane dostępne jedynie w

subpopulacji z HRD, w tym z *BRCA*);

- w czasie badania dokonano zmiany dawkowania niraparybu, jednakże zmiana ta nie wpływa na wyniki w grupie placebo, tj. w grupie w której stosowano zdefiniowany w ramach niniejszej analizy klinicznej komparator dla olaparybu stosowanego wraz z bewacyzumabem.

<u>Ograniczenia opracowań wtórnych włączonych do analizy klinicznej</u>:

- zidentyfikowane opracowania wtórne dotyczyły oceny efektywności klinicznej różnych PARPi, przy uwzględnieniu również olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem;

[redacted]

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że ww. ograniczenia nie są przeszkodą w ich włączeniu do analizy.

12. WNIOSKI KOŃCOWE

I. Olaparyb stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (stadium III-IV według FIGO), niskozróżnicowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano obiektywną odpowiedź (całkowitą lub częściową lub NED) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny i bewacyzumabie, charakteryzuje się pozytywnym profilem stosunku korzyści do ryzyka, o czym świadczą wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego zewnętrznie sponsorowanego badania PAOLA-1.

II. Dodanie olaparybu do leczenia podtrzymującego pozwala uzyskać bezprecedensowe korzyści kliniczne w postaci znaczącego klinicznie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem – obserwowano istotne statystycznie oraz klinicznie wydłużenie PFS (mediana PFS=22,1 miesięcy) w porównaniu do placebo z bewacyzumabem (mediana PFS=16,6 miesięcy), co przekładało się na zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu o 41% w porównaniu z podawaniem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w grupie kontrolnej (HR=0,59; 95% CI: 0,49; 0,72; p<0,0001), w populacji ogólnej pacjentek, niezależnie od statusu HRD.

III. Dodanie olaparybu do leczenia podtrzymującego (w skojarzeniu z bewacyzumabem) w porównaniu z placebo (z bewacyzumabem) istotnie statystycznie oraz klinicznie wydłuża PFS nie tylko w populacji ITT, ale również w subpopulacjach pacjentek z: HRD-dodatnim nowotworem oraz mutacją *BRCA* (HR 0,33, 95% CI 0,25–0,45; p<0,05), HRD-dodatnim nowotworem ale bez mutacji *BRCA* (HR=0,43; 95% CI: 0,28; 0,66; p<0,05), udokumentowaną mutacją w *BRCA* (HR=0,31; 95% CI: 0,20; 0,47; p<0,05). Analizowana interwencja w istotny sposób wydłuża również PFS niezależnie od stadium choroby czy zmian resztkowych pozostawionych po zabiegu cytoredukcji.

[redacted] Obserwowany istotny wzrost liczby pacjentów bez progresji choroby uwydatnia potencjał olaparybu podawanego (w skojarzeniu z bewacyzumabem) w zakresie istotnego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od nawrotów choroby oraz odroczenia konieczności podania kolejnych cykli chemioterapii – po 24 miesiącach brak progresji choroby raportowano u 46% pacjentek stosujących olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem względem 27,7% pacjentek z grupy kontrolnej (odsetki określono na podstawie krzywych Kaplana-Meiera). [redacted]

[redacted]

VI. Olaparyb stosowany w formie tabletek powlekanych w skojarzeniu z bewacyzumabem cechował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Uzyskane wyniki dotyczące bezpieczeństwa były zgodne ze znanymi profilami bezpieczeństwa olaparybu i bewacyzumabu, jak również nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w trakcie badania PAOLA-1. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupie poddanej terapii olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem, niezależnie od nasilenia, należały: zmęczenie, nudności oraz anemia. Z kolei, w grupie chorych otrzymujących bewacyzumab z placebo częściej obserwowano nadciśnienie.

VII. Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorem oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, dokonano zestawienia wyników badania PAOLA-1 z randomizowanymi badaniem klinicznym PRIMA (niraparyb vs placebo). Biorąc pod uwagę różnice wynikające z projektów badań jak i rozbieżności w charakterystykach wyjściowych populacji pacjentek w nich uczestniczących, pod względem istotnych czynników rokowniczych, zestawienie wyników należy interpretować mając na uwadze liczne ograniczenia.

[redacted]

IX. Dane z publikacji uwzględnionych w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania olaparybu, potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa leku, który wiąże się z wystąpieniem przewidywalnych działań/zdarzeń niepożądanych, najczęściej łagodnie lub umiarkowanie

nasilonych i nie ulegających kumulacji, a zazwyczaj możliwych do opanowania dzięki modyfikacjom dawkowania, bez konieczności przerywania leczenia.

X. **Podsumowując, u chorych z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, dodanie zastosowanie olaparybu w leczeniu podtrzymującym po pierwszej linii chemioterapii opartej na związkach platyny i bewacyzumabie, wiąże się z uzyskaniem istotnej statystycznie i klinicznie korzyści w postaci wydłużenia mediany czasu przeżycia bez progresji, co było szczególnie uwidocznione u pacjentek z nowotworem cechującym się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej, w tym także u chorych bez mutacji w genach *BRCA*.**

13. BIBLIOGRAFIA

A. Badanie RCT dla interwencji wnioskowanej

Badanie PAOLA-1

[1] Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, i wsp. Olaparyb plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. N Engl J Med 2019; 381:2416-2428.

[2] NCT02477644 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477644 (lipiec 2021)

[redacted]

[5] https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-004027-52/BE (lipiec 2021)

[6] Fujiwara K, Harter P, Leary A, i wsp. LBA10 - Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: Olaparib plus bevacizumab (bev) as maintenance therapy in patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) treated with platinum-based chemotherapy (PCh) plus bev. Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_9): ix183-ix202/ ix183-ix202 /ix191-ix192. (https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-asia-congress-2019/phase-iii-paola-1-engot-ov25-trial-olaparib-plus-bevacizumab-bev-as-maintenance-therapy-in-patients-pts-with-newly-diagnosed-advanced-ovarian) (lipiec 2021)

[7] González Martín A, Tazi Y, Heitz F, i wsp. LBA33 - Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian carcinoma (HGOC): Final analysis of second progression-free survival (PFS2) in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/maintenance-olaparib-plus-bevacizumab-bev-in-patients-pts-with-newly-diagnosed-advanced-high-grade-ovarian-carcinoma-hgoc-final-analysis-of (lipiec 2021)

[8] Colombo N, Gantzer J, Ataseven B, i wsp. 812MO - Maintenance olaparib + bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer (HGOC): RECIST and/or CA-125 objective response rate (ORR) in the phase III PAOLA-1 trial. Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S551-S589/ S614. https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/maintenance-olaparib-bevacizumab-bev-in-patients-pts-with-newly-diagnosed-advanced-high-grade-ovarian-cancer-hgoc-recist-and-or-ca-125-obj https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)40947-0/fulltext (lipiec 2021)

[9] Ray-Coquard IL, Pautier P, Pignata S, i wsp. 3955 - Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: Olaparib plus bevacizumab (bev) as maintenance therapy in patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) treated with platinum-based chemotherapy (PCh) plus bev. Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_5): v851-v934/ v894-v895. https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/Phase-III-PAOLA-1-ENGOT-ov25-trial-Olaparib-plus-bevacizumab-bev-as-maintenance-therapy-in-patients-pts-with-newly-diagnosed-advanced-ovarian-cancer-OC-treated-with-platinum-based-chemotherapy-PCh-plus-bev (lipiec 2021)

[10] Lorusso D, Lotz JP, Harter P, i wsp. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) after platinum-based chemotherapy plus bev in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer (HGOC): Efficacy by BRCA1 or BRCA2 mutation in the phase III PAOLA-1 trial. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 6039). https://meetinglibrary.asco.org/record/185457/abstract (lipiec 2021)

[11] Grimm C, Cropet C, Ray-Coquard I. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) after platinum-based chemotherapy plus bev in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer (HGOC): efficacy by timing of surgery and residual tumor status in the Phase III PAOLA-1 trial. Gynecologic oncology. 2020;159: 19.

[12] Harter P, Petran D, Scambia G i wsp. Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab by biomarker status in clinical higher- and lower-risk patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the Paola-1 trial. International journal of gynecological cancer, 2020, 30(SUPPL 3), A13-A14 https://ijgc.bmj.com/content/30/Suppl_3/A13 (lipiec 2021).

[13] Pautier P, Harter P, Pisano C i wsp. Progression-free survival (PFS) and second PFS (PFS2) by disease stage in patients (pts) with homologous recombination deficiency (HRD)-positive newly diagnosed advanced ovarian cancer receiving bevacizumab (bev) with olaparib/placebo maintenance in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 5514) https://meetinglibrary.asco.org/record/195561/abstract (lipiec 2021).

[14] Martin AG, Tazi Y, Heitz F, i wsp. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian carcinoma (HGOC): final analysis of second progression-free survival (PFS2) in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. Annals of Oncology. 2020;31: S1163. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42345-2/fulltext (lipiec 2021)

B. Badania dla komparatorów

Badanie PRIMA – chemioterapia+obserwacja

[15] González-Martín A, Pothuri B, Vergote I i wsp. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019;381(25):2391-2402.

[16] Gonzalez Martin A, Pothuri B, Vergote IB i wsp. Niraparib therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer (PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study). Annals of oncology, 2019, 30, v893-. https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/Niraparib-therapy-in-patients-with-newly-diagnosed-advanced-ovarian-cancer-PRIMA-ENGOT-OV26-GOG-3012-study. (lipiec 2021).

[17] EPAR Zejula https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zejula-h-c-003943-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf (lipiec 2021).

[18] Braicu EI, Pothuri B, Perez-Fidalgo JA i wsp. Efficacy of niraparib therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer by brcawt status: prima/engot-OV26/GOG-3012 study. International journal of gynecological cancer, 2020, 30(SUPPL 4), A70-A71. https://ijgc.bmj.com/content/ijgc/30/Suppl_4/A70.full.pdf (lipiec 2021).

C. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

[19] Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza®. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_pl.pdf (lipiec 2021).

[20] Streszczenie EPAR. Lynparza® (olaparyb). Data ostatniej aktualizacji: 06.11.2020 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lynparza-epar-medicine-overview_en.pdf (lipiec 2021).

FDA

[21] LYNPARZA® (olaparib) tablets, for oral use. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208558s014lbl.pdf Revised: 5/2020. (llipiec 2021)

LAREB

[22] https://www.lareb.nl/en/databank/result?formGroup=&atc=L01XK01&drug=LYNPARZA+%28OLAPARIB%29 (lipiec 2021)

URPLWMiPB

[23] Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Lynparza (olaparyb): Ryzyko błędów medycznych związane z nową postacią farmaceutyczną leku. 30.06.2020

[24] Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Lynparza (olaparyb): Ryzyko błędów medycznych związane z nową postacią farmaceutyczną leku 05.2021 http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Lynparza_2.pdf (lipiec 2021)

[25] Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Lynparza http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20LYNPARZA%2050mg%2003.11.2021.pdf

Badanie SOLO1 – olaparyb w monoterapii

[26] Moore K, Colombo N, Scambi G i wsp. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian

Cancer. N Engl J Med. 2018;379(26):2495-2505.

[27] Colombo N, Moore KN, Scambia G i wsp. Adverse events (AEs) with maintenance olaparib in newly diagnosed patients (pts) with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): phase III SOLO1 trial. Journal of clinical oncology, 2019, 37. (Supplement 15). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5539. (lipiec 2021)

[28] Friedlander ML, Moore K, Colombo N i wsp. 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, 2020, 31, S1334-. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)42719-X/fulltext (lipiec 2021).

[29] Banerjee S, Moore KN, Colombo N i wsp. 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, 2020, 31, S613-. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)40946-9/fulltext (lipiec 2021).

D. Opracowania (badania) wtórne

[30] Ruscito I, Bellati F, Ray-Coquard I, i wsp. Incorporating Parp-inhibitors in Primary and Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-analysis of 12 phase II/III randomized controlled trials. Cancer Treatment Reviews. 2020; 87:102040.

[31] Gong H, Nie D, Huang Y, Li. 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.

[32] Guy H, Travers K, Hawkes C i wsp. Systematic literature review of efficacy and safety of first-line maintenance therapy trials in advanced ovarian cancer. International Journal of Gynecological Cance, 2020: 30:SUPPL 4 (A73-A74). https://ijgc.bmj.com/content/30/Suppl_4/A73 (lipiec 2021)

[33] Lorusso D, Guy H, Hamilton J i wsp. Feasibility study of a network meta-analysis and unanchored population-adjusted indirect treatment comparison of niraparib, olaparib, and bevacizumab as maintenance therapies in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. International Journal of Gynecological Cancer, 2020; 30:SUPPL 4 (A71-A72) https://ijgc.bmj.com/content/ijgc/30/Suppl_4/A71.full.pdf (lipiec 2021)

[34] Hirte H, Yao H, Ferguson SE i wsp. An Ontario Health (Cancer Care Ontario) Clinical Practice Guideline: Consolidation or Maintenance Systemic Therapy forNewly Diagnosed Stage II, III, or IV Epithelial Ovary, FallopianTube, or Primary Peritoneal Carcinoma. Curr.Oncol. 2021;28:1114–1124.

[35] Hirte H, Yao X, Ferguson SE i wsp. Consolidation or maintenance systemic therapy for newly diagnosed stage II, III, or IV epithelial ovary, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma: A systematic review. Critical Reviews in Oncology / Hematology. 2021;162:103336.

[36] Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, i wsp. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2020;38:30 .

[37] Liu S, Kasherman L, Fazelzad R i wsp. The use of bevacizumab in the modern era of targeted therapy for ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol . 2021;161(2):601-612.

[38] NICE Single Technology Appraisal - Olaparib in combination with bevacizumab for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab [ID1652]. Committee Papers. https://www.nice.org.uk/guidance/ta693/evidence/committee-papers-pdf-9081780877 https://www.nice.org.uk/guidance/ta693/chapter/1-Recommendations (lipiec 2021).

[39] Yang Y, Du N, Xie L i wsp. The efficacy and safety of the addition of poly ADP-ribose polymerase (PARP)inhibitors to therapy for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. World Journal of Surgical Oncology (2020) 18:151. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7335450/ (lipiec 2021)

[40] Haddad P, Gallagher K, Hammoud D. First line maintenance parp inhibitors in advanced ovarian cancer: A network metaanalysis for comparative efficacy and adverse events. International Journal of Gynecological Cancer 2020 30:SUPPL 3 (A133-A134)

[41] Hammoud D, Gallagher KM, Haddad PA. Comparative efficacy of first-line maintenance PARP inhibitors (PARPI) in advanced ovarian cancer (OC): A network meta-analysis. Annals of Oncology 2020 31 Supplement 4 (S623)

[42] Jiang Y, Zhao J, Zhang L i wsp. Evaluation of the Efficacy and Safety of PARP Inhibitors in Advanced-Stage Epithelial Ovarian Cancer. *Front Oncol.* 2020;10:954. Published 2020 Jul 3. doi:10.3389/fonc.2020.0095

[43] Lin Q, Liu W, Xu S i wsp. PARP inhibitors as maintenance therapy in newly diagnosed advanced ovarian cancer: a meta-analysis. BJOG. 2021 Feb;128(3):485-493. doi: 10.1111/1471-0528.16411.

[44] Hao J, Liu Y, Zhang T i wsp. Efficacy and safety of PARP inhibitors in the treatment of advanced ovarian cancer: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Jan;157:103145. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103145

[45] Schettini F, Giudici F, Bernocchi O, i wsp. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in solid tumours: Systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2021 May;149:134-152. doi: 10.1016/j.ejca.2021.02.035.

[46] 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 Apr;16(10):585-596. doi: 10.2217/fon-2020-0057.

[47] Shao F, Liu J, Duan Y i wsp. 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):BSR20192226. doi:10.1042/BSR20192226.

E. Badania o niższej wiarygodności

[48] Hettle R, McCrea C, Lee CK, Davidson R. Population-adjusted indirect treatment comparison (PAITC) of maintenance PARP inhibitor (PARPi) with or without bevacizumab versus bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer (OC). Journal of Clinical Oncology, 2020; 38:15 . https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6052 (lipiec 2021).

[49] Vergote IB, Moore KN, Hettle R, i wsp. Population adjusted indirect comparison of the SOLO1 and PAOLA-1/ENGOT-ov25 studies of olaparib with or without bevacizumab, bev alone and placebo in the maintenance treatment of women with newly diagnosed stage III/IV ovarian cancer with BRCA mutation. Gynecologic oncology. 2020; 159:19-20.

F. Badania nieopublikowane

[50] Badanie OLALA https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002808-28/ES https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02489058?term=olaparib&cond=ovarian+cancer&draw=9&rank=73

[51] Badanie polskie MONO_OLA1 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-005960-68/PL https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04884360?term=olaparib&cond=ovarian+cancer&draw=5&rank=34

[52] https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04553926?term=olaparib&cond=ovarian+cancer&draw=8&rank=66

[53] Precision 2 - Olaparib https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002966-37/BE

[54] Badanie ROMP https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04582552?term=olaparib&cond=ovarian+cancer&draw=9&rank=76

[55] https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05044091?term=olaparib&cond=ovarian+cancer&draw=9&rank=77

G. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej – z wyszukiwania dla interwencji wnioskowanej: olaparyb+bewacyzumab

[56] Cadoo KA, Grisham RN, O'Cearbhaill RE i wsp. A phase 1 dose-escalation study of intraperitoneal cisplatin, intravenous/intraperitoneal paclitaxel, bevacizumab, and olaparib for newly diagnosed ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2020;157(1):214-221.

[57] Konner JA, Boucicaut NN, O'Cearbhaill RE i wsp. A phase I dose-escalation study of intraperitoneal (IP) cisplatin, IV/IP paclitaxel, IV bevacizumab, and oral olaparib for newly diagnosed adenxal carcinoma. Journal of clinical oncology. Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states, 2017, 35(15 Supplement 1)

[58] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02121990 (lipiec 2021)

[59] Wiggans AJ, Cass GKS, Bryant A, i wsp. Poly(aDP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015.

[60] Bouberhan S, Philp L, Hill S, i wsp. Exploiting the Prevalence of Homologous Recombination Deficiencies in High-Grade

Serous Ovarian Cancer. Cancers (Basel). 2020 May; 12(5): 1206.

[61] Boussios S, Karihtala P, Moschetta M, i wsp. Combined strategies with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer: A literature review. Diagnostics (Basel). 2019 Sep; 9(3): 87.

[62] Francis J-A, Coakley N, Elit L, Mackay H. Systemic therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: A clinical practice guideline. Current Oncology 2017 24:6 (e540-e546)

[63] Hammoud D, Gallagher KM, Haddad PA. Comparative efficacy of first-line maintenance PARP inhibitors (PARPI) in advanced ovarian cancer (OC): A network meta-analysis. Annals of Oncology. 2020;31: S623.

[64] Mirza MR, Coleman RL, González-Martín A i wsp. The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors. Ann Oncol. 2020;31(9):1148-1159.

[65] Le Saux O, Vanacker H, Guermazi F i wsp. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in combination with anti-angiogenic agents for the treatment of advanced ovarian cancer. Future Oncol. 2021;17(18):2291-2304.

[66] Haddad FG, Karam E, Moujaess E, Kourie HR. Poly-(ADP-ribose) polymerase inhibitors: paradigm shift in the first-line treatment of newly diagnosed advanced ovarian cancer. Pharmacogenomics. 2020 Jul;21(10):721-727. doi: 10.2217/pgs-2019-0178. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32597301.

[67] Shoji T, Sato C, Tomabechi H i wsp. Expectations and Challenges of First-Line Maintenance Therapy for Advanced Ovarian Cancer. Medicina (Kaunas). 2021;57(5):501. Published 2021 May 15. doi:10.3390/medicina57050501

[68] Walsh CS. Latest clinical evidence of maintenance therapy in ovarian cancer. Curr Opin Obstet Gynecol. 2020;32(1):15-21. doi: 10.1097/GCO.0000000000000592. PMID: 31833941.

[69] Arora S, Balasubramaniam S, Zhang H i wsp. FDA Approval Summary: Olaparib Monotherapy or in Combination with Bevacizumab for the Maintenance Treatment of Patients with Advanced Ovarian Cancer. Oncologist. 2021;26(1):e164-e172. doi:10.1002/onco.13551

[70] Fujiwara K, Fujiwara H, Yoshida H, i wsp. 236O - Olaparib (ola) plus bevacizumab (bev) as maintenance (mx) therapy in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian carcinoma (OC): Japan subset of the PAOLA-1 trial. Annals of Oncology. 2020; 31. Abstract 236O; S1335-S1336. https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-asia-virtual-congress-2020/olaparib-ola-plus-bevacizumab-bev-as-maintenance-mx-therapy-in-patients-pts-with-newly-diagnosed-advanced-ovarian-carcinoma-oc-japan-sub (styczeń 2021)

[71] Ray-Coquard I, Harter P, Gonzalez Martin A, i wsp. PAOLA-1: An ENGOT/GCIG phase III trial of olaparib versus placebo combined with bevacizumab as maintenance treatment in patients with advanced ovarian cancer following first-line platinum-based chemotherapy plus bevacizumab. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr TPS5605) https://meetinglibrary.asco.org/record/152733/abstract (styczeń 2021)

[72] Ray-Coquard I, Selle F, Harter P, Frédéric Selle, i wsp. PAOLA-1: An ENGOT/GCIG phase III trial of olaparib versus placebo combined with bevacizumab as maintenance treatment in patients with advanced ovarian cancer following first-line platinum-based chemotherapy plus bevacizumab. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr TPS5607) https://meetinglibrary.asco.org/record/128418/abstract (styczeń 2021)

[73] Callens C, Vaur D, Soubeyran I, i wsp. 3572 - BRCA1&2 tumoral and germline status for ovarian cancer patients in first line setting within the PAOLA-01 trial. Annals of Oncology (2017) 28 (suppl_5): v330-v354/ v332-v333. https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2017-congress/BRCA1-2-tumoral-and-germline-status-for-ovarian-cancer-patients-in-first-line-setting-within-the-PAOLA-01-trial (styczeń 2021)

[74] Callens C, Vaur D, Soubeyran I i wsp. Concordance Between Tumor and Germline BRCA Status in High-Grade Ovarian Carcinoma Patients in the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 Trial. J Natl Cancer Inst. 2021;113(7):917-923.

[75] De Gregorio N, Harter P, Sehouli J, i wsp. Phase iii PAOLA-1/ENGOT-OV25 trial: olaparib plus bevacizumab (BEV) as maintenance therapy in patients (PTS) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) treated with platinum-based chemotherapy (PCH) plus BEV. Oncology research and treatment. 2020;43:93.

[76] Harter P, Mouret-Reynier MA, Pignata S, i wsp. Phase III PAOLA-1/ENGOT-OV25 trial: olaparib plus bevacizumab as maintenance therapy in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer treated with platinum-based chemotherapy plus bevacizumab. International Journal of Gynecological Cancer. 2019;29: A10.

H. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej – [redacted]

Nieodpowiednia populacja - dodatkowe referencje do badania SOLO1– brak danych dotyczących bezpieczeństwa i/lub ocena trzeciorzędowych, nieistotnych punktów końcowych i/lub referencje (abstrakty konferencyjne), w których nie przedstawiono istotnych, dodatkowych liczbowych wyników z zakresu bezpieczeństwa względem publikacji pełnotekstowej i/lub zawierające dane z subpopulacji azjatyckiej (niereprezentatywnej w odniesieniu do populacji europejskiej/polskiej/osób rasy białej)

[77] Moore KN, Colombo N, Scambia G i wsp. Maintenance olaparib following platinum-based chemotherapy in newly diagnosed patients (pts) with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA1/2 mutation (BRCAm): phase III SOLO1 trial. Annals of oncology. 2018;29:viii727-.

[78] Friedlander M, Moore K, Colombo N i wsp. Maintenance olaparib following platinum-based chemotherapy in newly diagnosed patients (PTS) with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA1/2 mutation (BRCAm): phase III SOLO1 trial. Annals of oncology. 2018; 29.

[79] Friedlander M, Moore KN, Colombo N i wsp. Patient-centred outcomes and effect of disease progression on health status in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation receiving maintenance olaparib or placebo (SOLO1): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(5):632-642.

[80] DiSilvestro P, Colombo N, Scambia G i wsp. Efficacy of Maintenance Olaparib for Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer with a BRCA Mutation: Subgroup Analysis Findings from the SOLO1 Trial. Journal of Clinical Oncology, 2020; 38(30):3528-3537.

[81] Colombo N, Bradley W, Moore K i wsp. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a brca mutation: Subgroup analysis by risk in the phase iii solo1 study. International Journal of Gynecological Cancer 2020 30:SUPPL 4 (A76-). https://ijgc.bmj.com/content/30/Suppl_4/A76 (lipiec 2021)

[82] Wu L, Zhu J, Yin R i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA1 and/or BRCA2 mutation: SOLO1 China cohort. Gynecol Oncol 2021; 160(1):175-181.

[83] Friedlander M, Moore KN, Colombo N i wsp. Efficacy of maintenance olaparib for newly diagnosed, advanced ovarian cancer patients (pts) by BRCA1 or BRCA2 mutation in the phase III SOLO1 trial. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(Supplement 15).

[84] Friedlander ML, Hettle R, Parkhomenko E. Impact of radiological disease progression on the health status of patients (pts) with BRCA-mutated advanced ovarian cancer (OC) treated with maintenance olaparib (OL) or placebo (PL) after first-line platinum chemotherapy. Annals of oncology. 2019; 30: ix77-ix78 https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)57901-7/fulltext

[85] Wu L, Zhu J, Yin R i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients (pts) with a BRCA1 and/or BRCA2 mutation (BRCAm) and newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC): SOLO1 China cohort. Annals of oncology. 2019;30:ix79.

[86] Oaknin A, Moore K, Colombo N i wsp. Time to second progression (PFS2) and second subsequent therapy (TSST) for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm) treated with maintenance (mt) olaparib (ola): phase III SOLO1 trial. Annals of oncology. 2019; 30: v405-.

[87] Wu L, Zhu J, Yin R i wsp. Olaparib maintenance therapy in patients (pts) with a BRCA1 and/or BRCA2 mutation (BRCAm) and newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC): SOLO1 China cohort. Journal of clinical oncology. 2019;37.

[88] Mathews CA, Moore KN, Colombo N, i wsp. Maintenance olaparib after platinum-based chemotherapy in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): Efficacy by surgical and tumor status in the Phase III SOLO1 trial. Journal of Clinical Oncology 2019; 37; Supplement 15. (suppl; abstr 5541).

[89] Friedlander M, Moore K, Colombo N i wsp. Maintenance olaparib following platinum-based chemotherapy in newly diagnosed patients (pts) with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA1/2 mutation (BRCAm): phase III SOLO1 trial. Annals of oncology. 2018;29:ix174-ix175.

[90] Moore K, Colombo N, Scambia G i wsp. Maintenance olaparib after platinum-based chemotherapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: efficacy by the timing of surgery and residual tumour status following upfront or interval cytoreductive surgery in the phase III SOLO1 trial. International journal of gynecological cancer. 2019;29:A14-A15.

[91] Mathews CA, Moore KN, Colombo N i wsp. Maintenance olaparib after platinum-based chemotherapy in patients (pts)

with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): efficacy by surgical and tumor status in the Phase III SOLO1 trial. Journal of clinical oncology. 2019;37.

[92] Gourley C, Brown JS, Lai Z i wsp. Analysis of tumour samples from SOLO1: Frequency of BRCA specific loss of heterozygosity (LOH) and progression-free survival (PFS) according to homologous recombination repair deficiency (HRD)-LOH score. Annals of Oncology. 2019;30 Supplement 5:v407-.

[93] Friedlander ML, Moore KN, Colombo N i wsp. Patient-centred outcomes with maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation in the phase III SOLO1 trial to support the clinical benefit of prolongation of progression-free survival (PFS). Annals of oncology. 2019;30:ix77-.

[94] Friedlander ML, Moore K, Colombo N i wsp. Patient-centred outcomes with maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm) in the phase III SOLO1 trial to support the clinical benefit of prolongation of progression-free survival (PFS). Annals of oncology. 2019;30:v405-v406.

Badanie nierandomizowane, populacja mieszana

[95] van der Noll R, Marchetti S, Steegh N i wsp. Long-term safety and anti-tumour activity of olaparib monotherapy after combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced breast, ovarian or fallopian tube cancer. Br J Cancer. 2015;113(3):396-402.

OReO/ENGOT Ov-38 – nieodpowiednia populacja – pacjenci z rakiem nawrotowym

[96] Pujade-Lauraine E, Colombo N i wsp. OReO/ENGOT Ov-38: a phase IIIb trial of olaparib maintenance retreatment in patients with epithelial ovarian cancer. Annals of oncology. 2017;28:v351-v352.

Nieodpowiednia populacja

[97] Kohut A, Martincuks A, Dellinger T i wsp. Somatic mutations in the STAT3 activation pathway are associated with improved survival in gynecologic malignancies and provide a molecular rationale for therapeutic targeting. Cancer Research 2021 81:13 SUPPL

[98] Gallardo-Rincon D, Alamilla G, Montes-Servin E i wsp. Half-dose olaparib reduction: Safe and efficient dose in multi-treated Mexican ovarian cancer patients.Journal of Clinical Oncology 2019 37 Supplement 15

[99] Martinez Bueno A, Molina MA, Fielding A i wsp. Disruptive mutations in TP53 associate with survival benefit in a PARPi trial in ovarian cancer. Annals of Oncology 2017 28 Supplement 5 (v626-)

[100] Lheureux S, Lai Z, Dougherty BA, Runswick S, i wsp. Long-Term Responders on Olaparib Maintenance in High-Grade Serous Ovarian Cancer: Clinical and Molecular Characterization. Clin Cancer Res. 2017 Aug 1;23(15):4086-4094. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2615. Epub 2017 Feb 21.

[101] Lheureux S, Ledermann JA, Runswick S i wsp. Genomic characterization of longterm responders to olaparib. Journal of Clinical Oncology 2015 33:15 SUPPL. 1

I. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej – z wyszukiwania dla bewacyzumabu (do porównania pośredniego/zestawienia wyników)

Badanie ICON7 – nieodpowiedni projekt badania – nieodpowiedni moment randomizacji, brak danych w subpopulacji z HRD/HRR, brak możliwości wykorzystania do porównania pośredniego, czy zestawienia wyników

[102] Park SB, Kwok JB, Asher R i wsp. Clinical and genetic predictors of paclitaxel neurotoxicity based on patient- versus clinician-reported incidence and severity of neurotoxicity in the ICON7 trial. Ann Oncol. 2017;28(11):2733-2740.

[103] Perren YJ, Swart AM, Pfisterer J i wsp. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med. 2011; 365 (26): 2484-96.

[104] Martín AG, Oza AM, Embleton AC i wsp. Exploratory outcome analyses according to stage and/or residual disease in the ICON7 trial of carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2019;152(1):53-60. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6338677/. (lipiec 2021)

[105] Oza AM, Cook AD, Pfisterer J i wsp. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2015;16(8):928-36. https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S1470-2045(15)00086-8/attachment/db6674e1-d41c-

47a9-8acf-2782b0810252/mmc1.pdf

[106] Embleton AC, Perren TJ, Cook A i wsp. Assessment of associations between disease stage and toxicity with bevacizumab (BEV) in ICON7, a phase III trial of front-line carboplatin/paclitaxel (CP) +/- BEV for ovarian cancer (OC). European journal of cancer. 2015;51:S546.

[107] Kommoss S, Winterhoff B, Oberg AL i wsp. Bevacizumab May Differentially Improve Ovarian Cancer Outcome in Patients with Proliferative and Mesenchymal Molecular Subtypes. Clin Cancer Res. 2017;23(14):3794-3801.

[108] Zhou C, Clamp A, Backen A i wsp. Systematic analysis of circulating soluble angiogenesis-associated proteins in ICON7 identifies Tie2 as a biomarker of vascular progression on bevacizumab. Br J Cancer. 2016;115(2):228-35.

[109] Oza AM, Perren TJ, Swart AM i wsp. ICON7: final overall survival results in the GCIG phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. European journal of cancer. 2013;49: S4.

[110] Kristensen G, Perren T, Qian W i wsp. Result of interim analysis of overall survival in the GCIG ICON7 phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. Journal of clinical oncology. 2011; 29(18 SUPPL. 1).

[111] Pujade-Lauraine E, Oza AM, Perren TJ i wsp. ICON7: final overall survival results in the gcig phase III randomised trial of bevacizumab in newly diagnosed ovarian cancer. International journal of gynecological cancer. 2013;23(8 SUPPL. 1):53-54.

[112] Perren T, Swart AM, Pfisterer J i wsp. ICON7: a phase III randomised Gynaecologic Cancer Intergroup trial of concurrent bevacizumab and chemotherapy followed by maintenance bevacizumab, versus chemotherapy alone in women with newly diagnosed epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC). Annals of oncology (meeting abstracts). 2010;21(Suppl 8; abstr LBA4).

[113] Backen A, Renehan AG, Clamp AR i wsp. The combination of circulating Ang1 and Tie2 levels predicts progression-free survival advantage in bevacizumab-treated patients with ovarian cancer . Clinical cancer research. 2014;20(17):4549-4558.

[114] Mazur A, Collinson F, Swart AM, Perren T. ICON7 - a randomised two-arm, multi-centre Gynaecologic Cancer InterGroup trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) in patients with epithelial ovarian cancer. Proceedings of the annual meeting of the british gynaecological cancer society; 2006 nov 30-dec 1; manchester, UK, 2006, 92.

[115] Oza AM, Perren TJ, Swart AM i wsp. ICON7: final overall survival results in the GCIG phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. European journal of cancer. 2013;49(Supplement 3 (September 2013):LBA6.

[116] Halvorsen AR, Kristensen G, Embleton A i wsp. Evaluation of Prognostic and Predictive Significance of Circulating MicroRNAs in Ovarian Cancer Patients. Dis Markers. 2017;2017:3098542.

[117] Jayson G. Predictive biomarkers for bevacizumab in the first line treatment of ovarian cancer. Angiogenesis. 2014 17:3 (727-)

[118] Jayson GC, Zhou C, Backen A i wsp. Angiopoietin/Tie2 as predictive biomarkers for bevacizumab in ovarian cancer. Molecular Cancer Therapeutics. 2015 14:12 Supplement 1.

[119] Kommoss S, Heitz F, Winterhoff BJN i wsp. Significant overall survival improvement in proliferative subtype ovarian cancer patients receiving bevacizumab. Journal of clinical oncology. 2018;36(15).

[120] Kommoss S, Heitz F, Winterhoff BJN i wsp. Significant overall survival improvement in proliferative subtype ovarian cancer patients receiving bevacizumab. International Journal of Gynecological Cancer. 2018;28 Supplement 2 (51-).

[121] Kommoss A, Heitz F, Winterhoff B i wsp. Significant overall survival improvement in proliferative subtype ovarian cancer patients receiving bevacizumab. Geburtshilfe und frauenheilkunde. 2018;78(10).

[122] Kommoss S, Heitz F, Winterhoff BJN i wsp. Significant overall survival improvement in proliferative subtype ovarian cancer patients receiving bevacizumab. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2018 78:11.

[123] Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E i wsp. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7)

phase 3 randomised trial. Lancet Oncol 2013;14(3):236-43.

[124] Oza AM, Embleton AC, Pfisterer J i wsp. Exploratory outcome analyses according to stage and residual disease in the ICON7 trial of frontline carboplatin/paclitaxel (CP) +/- bevacizumab (BEV) for ovarian cancer (OC). Journal of clinical oncology. 2015;33(15 SUPPL. 1).

[125] Embleton A, Perren T, Cook A i wsp. Ovarian cancer associations between disease stage and toxicity with bevacizumab (BEV) in ICON7, a phase III trial of front-line carboplatin/paclitaxel (CP) +/- BEV for ovarian cancer (OC). International journal of gynecological cancer. 2015;25(9 SUPPL. 1):1337-1338.

[126] Cook A, Embleton A, Jayson G i wsp. ICON7: ovarian cancer, platinum second-line chemotherapy and overall survival. Annals of oncology. 2017:28: v343-.

NOGGO Ov-42/MAMOC - Brak danych na temat dawkowania bewacyzumabu, badanie w toku, w abstrakcie opis jedynie metodyki badania

[127] Braicu EI, Wimberger P, Richter R i wsp. NOGGO Ov-42/MAMOC: rucaparib maintenance after bevacizumab maintenance following carboplatin-based first line-chemotherapy in ovarian cancer patients. Journal of clinical oncology. 2020:38(15).

Nieodpowiednia metodyka – badanie nierandomizowane

[128] Ricci C, Salutari V, Petrillo M i wsp. Age-related efficacy and safety of first line bevacizumab plus carboplatin-paclitaxel in advanced ovarian cancer (AOC). International journal of gynecological cancer, 2016, Conference, 688.

[129] Ngu SF, Chan K, Tse KY i wsp. Bevacizumab in epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer: a single centre experience. International journal of gynecological cancer. 2017. 27: 1611-.

GEICO 1205/NOVA TRIAL - nieodpowiednie dawkowanie bewacyzumabu 15 mg/kg

[130] Garcia Garcia Y, de Juan Ferré A, Mendiola C i wsp. Efficacy and safety results from GEICO 1205, a randomized phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab for advanced epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(6):1050-1056.

[131] Garcia YG, De Juan A, Mendiola C i wsp. Phase II randomized trial of neoadjuvant (NA) chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (Bev) in advanced epithelial ovarian cancer (EOC) (GEICO 1205/NOVA TRIAL). Journal of clinical oncology. 2015; 33(15 SUPPL. 1).

Badanie mEOC/GOG 0241 – nieodpowiednie dawkowanie bewacyzumabu 15 mg/kg, dodatkowo tylko rak nabłonkowy – podtyp śluzowy

[132] Gore M, Hackshaw A, Brady WE i wsp. An international, phase III randomized trial in patients with mucinous epithelial ovarian cancer (mEOC/GOG 0241) with long-term follow-up: and experience of conducting a clinical trial in a rare gynecological tumor. Gynecol Oncol. 2019;153(3):541-548.

Badanie IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39 - nieodpowiednie dawkowanie bewacyzumabu 15 mg/kg

[133] Moore KN, Bookman M, Sehouli J i wsp. Primary results from IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39, a double-blind placebo (pbo)-controlled randomised phase III trial of bevacizumab (bev)-containing therapy +/- atezolizumab (atezo) for newly diagnosed stage III/IV ovarian cancer (OC). Annals of Oncology. 2020;31 Supplement 4:S1161-S1162.

Nieodpowiednie dawkowanie bewacyzumabu 5 mg/kg, nieodpowiednia droga podania bewacyzumabu – dootrzewnowo, brak informacji wskazujących na randomizowany charakter badania

[134] Du F, Li P, Chen J i wsp. Adjuvant chemotherapy with bevacizumab (i.p.) can prolong survival time of patients with advanced ovarian cancer after cytoreduction. Neoplasma. 2017:64(1):108-113.

GOG-252 – nieodpowiednie dawkowanie bewacyzumabu 15 mg/kg, we wszystkich ramionach w badaniu pacjentki stosowały bewacyzumab wraz z CTH

[135] Walker JL, Brady MF, Wenzel L i wsp. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2019;37(16):1380-1390.

GOG-0213 - Nieodpowiednie dawkowanie bewacyzumabu 15 mg/kg, nieodpowiednia populacja (rak nawrotowy)

[136] Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ i wsp. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(6):779-791.

Bewacyzumab 7,5 mg, ale nieodpowiedni projekt badania – badanie obserwacyjne

[137] Hall M, Bertell Gi, Li L i wsp. Role of front-line bevacizumab in advanced ovarian cancer: the OSCAR study. International journal of gynecological cancer. 2019.

Nieodpowiednie dawkowanie bewacyzumabu – 15 mg/kg, badanie nRCT

[138] Krasner CN, Castro C, Penson RT i wsp. Final report on serial phase II trials of all-intraperitoneal chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed, optimally cytoreduced carcinoma of Müllerian origin. Gynecol Oncol. 2019;153(2):223-229.

Badanie ANTHALYA - nieodpowiednie dawkowanie bewacyzumabu – 15 mg/kg, dodatkowo wszystkie terapie oceniane w badaniu stosowane neoadjuwantowo, u pacjentek z rakiem początkowo nieresekcyjnym

[139] Ghazi Y, Laurent C, Dupin J i wsp. A multidisciplinary approach to oncology trials: Study conduct of the ANTHALYA trial. Contemp Clin Trials. 2018;65:151-156.

[140] Rouzier R, Gouy S, Selle F i wsp. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from the ANTHALYA trial. Eur J Cancer. 2017;70:133-142.

Badanie GOG 0262 – nieodpowiednie dawkowanie bewacyzumabu – 15 mg/ kg, badanie nRCT

[141] Chan JK, Brady MF, Penson RT i wsp. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2016; 374(8): 738–748.

Nieodpowiednie porównanie, dawkowanie bewacyzumabu 7,5 mg i 15 mg (w referencji brak wyników w podgrupach wyodrębnionych ze względu na dawkowanie bewacyzumabu), badanie dopiero częściowo opublikowane

[142] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03602859

[143] Hardy-Bessard AC, Moore KN i wsp. ENGOT-OV44/FIRST study: a randomized, double-blind, adaptive, phase III study of platinum-based therapy with dostarlimab (TSR-042) + niraparib versus standard-of-care (SOC) platinum-based therapy as first-line treatment of stage 3/4 non-mucinous epithelial ovarian cancer (OC). Journal of clinical oncology, 2019, 37.

Nieodpowiednie porównanie (we wszystkich ramionach stosowany bewacyzumab), nieodpowiednie dawkowanie bewcyzumabu 15 mg/kg

[144] Walker J, Brady MF, Disilvestro PA i wsp. A phase III trial of bevacizumab with IV versus IP chemotherapy for ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma: an NRG Oncology Study. Gynecologic oncology. Conference: 47th annual meeting on women's cancer of the society of gynecologic oncology, SGO 2016. San diego, CA united states. Conference start: 20160319. Conference end: 20160322. Conference publication: (var.pagings), 2016, 141, 208.

Badanie nierandomizowane, nieodpowiednie dawkowanie bewacyzumabu 15 mg/kg

[145] Bell-McGuinn KM, Brady WE, Schilder RJ i wsp. A phase I study of continuous veliparib in combination with IV carboplatin/paclitaxel or IV/IP paclitaxel/cisplatin and bevacizumab in newly diagnosed patients with previously untreated epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. Journal of clinical oncology, 2015, Conference: 2015 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO. Chicago, IL United States. Conference Publication: 33(15 SUPPL. 1).

Nieodpowiedni projekt badania - badanie nierandomizowane - OTILIA

[146] Mustea A, Oskay-Oezcelik G, Wimberger P i wsp. First interim analysis of OTILIA, a large German non-interventional study evaluating front-line bevacizumab (BEV)-containing therapy in patients with ovarian cancer (OC). European journal of cancer. 2015; 51: S548-.

Badanie STAC, abstrakt, brak danych na temat dawkowania bewacyzumabu

[147] Campos A, Atkinson T, Berlin A i wsp. STAC: a phase II study of carboplatin/paclitaxel/bevacizumab followed by randomization to either bevacizumab alone or erlotinib and bevacizumab in the upfront management of patients

with ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer. Gynecologic oncology. 2011; 120(1 Suppl 1): S79 Abstract 181.

Badanie GOG-0241 – jeszcze nieopublikowane; brak danych na temat dawkowania bewacyzumabu

[148] NCT01081262. Carboplatin and paclitaxel or oxaliplatin and capecitabine, with or without bevacizumab, as first-line therapy in treating patients with newly diagnosed Stage II, Stage III, Stage IV, or recurrent Stage I epithelial ovarian cancer or fallopian tube cancer

Nieodpowiednie dawkowanie bewacyzumabu 15 mg/kg, badanie jednoramienne

[149] Daniele G, Lorusso D, Scambia G i wsp. Feasibility and outcome of interval debulking surgery (IDS) after carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CPB): a subgroup analysis of the MITO-16A-MaNGO OV2A phase 4 trial. Gynecologic Oncology. 2017; 144:2: (256-259).

Brak danych na temat dawkowania bewacyzumabu, podano tylko informację, że zgodnie z ówczesnymi wytycznymi, nieodpowiednie porównanie [bewacyzumab mógł stosowany za zgodą badacza u części pacjentów, podobnie jak inhibitory PARP]

[150] Koole S, van Stein R, Sikorska K i wsp. Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial. International Journal of Gynecologic Cancer. 2020; 30(6):888-892.

Nieodpowiednie dawkowanie bewacyzumabu (15 mg) w każdej z 3 zastosowanych strategii terapeutycznych, badanie nRCT

[151] Moore KN, Miller A, Bell-McGuinn KM i wsp. A phase I study of intravenous or intraperitoneal platinum based chemotherapy in combination with veliparib and bevacizumab in newly diagnosed ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer. Gynecol Oncol. 2020;156(1):13-22. doi:10.1016/j.ygyno.2019.10.012

Nieodpowiednie dawkowanie bewacyzumabu (15 mg), dodatkowo badanie nRCT

[152] Fleming ND, Coleman RL, Tung C i wsp. Phase II trial of bevacizumab with dose-dense paclitaxel as first-line treatment in patients with advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2017;147(1):41-46. doi:10.1016/j.ygyno.2017.07.137.

J. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej – z wyszukiwania dla obserwacji, po wcześniejszej chemioterapii

Badanie GOG-0218 – nieodpowiedni projekt badania – nieodpowiedni moment randomizacji, brak możliwości wykorzystania do porównania pośredniego czy zestawienia wyników

[153] Secord AA, Bell Burdett K, Owzar K i wsp. Predictive blood-based biomarkers in epithelial ovarian cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab: Results from GOG-0218. Clin Cancer Res. 2020; 26(6): 1288–1296.

[154] Burger RA, Brady MF, Bookman MA i wsp. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med. 2011;365(26):2473-83.

[155] Tewari KS, Burger RA, Enserro D i wsp. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. J Clin Oncol. 2019;37(26):2317-2328.

[156] Norquist BM, Brady MF, Harrell MI i wsp. Mutations in homologous recombination genes and outcomes in ovarian carcinoma patients in GOG 218: an NRG oncology/Gynecologic oncology group study. Clinical cancer research, 2018, 24(4), 777-783.

[157] Slaughter Wade KN, Brady MF, Thai T i wsp. Measurements of adiposity as prognostic biomarkers for survival with anti-angiogenic treatment in epithelial ovarian cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group ancillary data analysis of GOG 218. Gynecol Oncol. 2019;155(1):69-74.

[158] Tewari KS, Java JJ, Eskander RN i wsp. Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival: NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. Ann Oncol. 2016;27(1):114-21.

[159] Eskander RN, Kauderer J, Tewari KS i wsp. Correlation between Surgeon's assessment and radiographic evaluation of residual disease in women with advanced stage ovarian cancer reported to have undergone optimal surgical cytoreduction: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2018;149(3):525-530.

[160] Bais C, Mueller B, Brady MF i wsp. Tumor Microvessel Density as a Potential Predictive Marker for Bevacizumab

Benefit: GOG-0218 Biomarker Analyses. J Natl Cancer Inst. 2017;109(11):djx066.

[161] Stehman FB, Brady MF, Tate Thigpen J i wsp. Cytokine use and survival in the first-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 2012;127(3):495-501.

[162] Duska LR, Java JJ, Cohn DE i wsp. Risk factors for readmission in patients with ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal carcinoma who are receiving front-line chemotherapy on a clinical trial (GOG 218): an NRG oncology/gynecologic oncology group study (ADS-1236). Gynecol Oncol. 2015; 139(2):221-7.

[163] Burger RA, Brady MF, BookmanMA i wsp. Risk Factors for GI Adverse Events in a Phase III Randomized Trial of Bevacizumab in First-Line Therapy of Advanced Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2014; 32(12): 1210–1217.

[164] Burger RA, Brady MF, Rhee J i wsp. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. Gynecol Oncol. 2013;131(1):21-6.

[165] Monk BJ, Huang HQ, Burger RA i wsp. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 2013;128(3):573-8.

[166] Norquist BS, Brady MF, Harrell MI i wsp. Mutations in homologous recombination genes and response to treatment in GOG 218: An NRG Oncology study. Gynecologic Oncology 2016 141 SUPPL. 1 (2-).

Dodatkowe referencje do badania PRIMA– (abstrakty konferencyjne), w których nie przedstawiono istotnych, dodatkowych liczbowych wyników z zakresu wskaźników przeżycia/bezpieczeństwa względem publikacji pełnotekstowej i/lub danych w podgrupach pacjentów z HRD i/lub nie przedstawiono wyników w subpopulacji pacjentek z zmianami resztkowymi <1cm

[167] Freyer G, Pothuri B, Han S i wsp. Safety and patient-reported outcomes in patients receiving niraparib in the prima/engotov26/gog-3012 trial. International Journal of Gynecological Cancer. 2020; 30:SUPPL 3 (A12-A13).

[168] Monk BJ, Martin AG. Efficacy of niraparib therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer by BRCA and homologous recombination status: PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. Gynecologic Oncology. 2020; 159 Supplement 1:18-.

[169] Gonzalez-Martin A, Backes FJ, Baumann KH i wsp. A randomized, double-blind phase III trial of niraparib maintenance treatment in patients with HRD+ advanced ovarian cancer after response to front-line platinum-based chemotherapy. Journal of Clinical Oncology. 2016; 34 Supplement 15.

[170] Gonzalez A, Moore KN, Mirza MR i wsp. A randomized, double-blind phase III trial of niraparib maintenance treatment in patients with HRD+ advanced ovarian cancer after response to front-line platinum-based chemotherapy. Gynecologic Oncology. 2017; 145 Supplement 1: 98-.

[171] Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I i wsp. Niraparib therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer after chemotherapy: PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. International journal of gynecological cancer. 2019; 29: A9-.

[172] Han SN, Monk BJ, Gonzalez-Martin A. Time to first subsequent therapy (TFST) and progression-free survival 2 (PFS2) from the phase 3 randomized, double-blind PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study in patients with newly diagnosed ovarian cancer. Gynecologic oncology. 2020;159:18-19.

[173] Gonzalez Martin A, Rojas LA, Braly PS i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter phase 3 trial of niraparib maintenance treatment in patients with advanced ovarian cancer following frontline chemotherapy. Annals of oncology. 2017;28:v351-.

[174] Gonzalez A, Mirza MR, Vergote I i wsp. A prospective evaluation of tolerability of niraparib dosing based upon baseline body weight (wt) and platelet (blplt) count: blinded pooled interim safety data from the PRIMA Study. Annals of oncology. 2018;2: viii335-viii336.

[175] Monk BJ, Mirza MR, Vergote I i wsp. 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.

Badanie VITAL

[176] Rocconi RP, Grosen EA, Ghamande SA i wsp. Gemogenovatucel-T (Vigil) immunotherapy as maintenance in frontline stage III/IV ovarian cancer (VITAL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. Lancet Oncol. 2020;21(12):1661-1672.

[177] Rocconi RP, Monk BJ, Walter A i wsp. Gemogenovatucel-T (Vigil) immunotherapy demonstrates clinical benefit in homologous recombination proficient (HRP) ovarian cancer. Gynecol Oncol 2021;161(3):676-680.

Badanie AGOG06-001

[178] Lai CH, Vallikad E, Lin H i wsp. Maintenance of pegylated liposomal doxorubicin/carboplatin in patients with advanced ovarian cancer: randomized study of an Asian Gynecologic Oncology Group. J Gynecol Oncol. 2020;31(1):e5. doi: 10.3802/jgo.2020.31.e5. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6918895/

RCT – GOG-172 – nieodpowiedni projekt badania (tzn. randomizacja przed CTH), wyniki raportowane od momentu randomizacji

[179] Lesnock JL, Darcy KM, Tian C i wsp. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study. Br J Cancer. 2013;108(6):1231-7.

[180] Lesnock J, Darcy K, Tian C i wsp. Association between reduced BRCA1 expression and survival in patients with sporadic epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal versus intravenous cisplatin and paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic Oncology 2010 116:3 SUPPL. 1 (S3-S4)

Nieodpowiedni projekt badania; pacjenci po całkowitej odpowiedzi po chemioterapii (porównanie dwóch różnych schematów) otrzymywali paklitaksel jako leczenie konsolidujące

[181] Gordon AN, Teneriello M, Janicek MF i wsp. Phase III trial of induction gemcitabine or paclitaxel plus carboplatin followed by paclitaxel consolidation in ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2011;123(3):479-85.

[182] Gordon AN, Teneriello M, Lim P i wsp. Phase III trial of induction gemcitabine or paclitaxel plus carboplatin followed by elective paclitaxel consolidation in ovarian cancer: Interim analysis of induction chemotherapy. Clinical Ovarian Cancer 2009 2:2(E1-E7).

[183] Gordon AN, Teneriello MG, Spirtos N i wsp. Phase III trial of induction gemcitabine (G) or paclitaxel (T) plus carboplatin (C) followed by elective T consolidation in advanced ovarian cancer (OC): interim analysis of induction chemotherapy. Journal of clinical oncology: ASCO annual meeting proceedings, 2008, 26(May 20 Suppl), Abstract 5536.

Brak danych na temat mutacji HRD/HRR

[184] Vasey P, Jayson GC, Gordon A i wsp. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2004;96(22):1682-91.

Nieodpowiednia populacja (rak zaawansowany lub nawrotowy), abstrakt

[185] Westin SN, Moore KN, Van Nieuwenhuysen E i wsp. DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10: A randomized phase III trial of firstline carboplatin (carb) and paclitaxel (pac) in combination with durvalumab (durva), followed by maintenance durva with or without olaparib (ola), in patients (pts) with newly diagnosed (nd) advanced or recurrent endometrial cancer (EC). Journal of Clinical Oncology 2020 38:15

Nieodpowiedni projekt badania (jak w GOG-0218) tj. CTH+placebo vs CTH+veliparyb następnie placebo, vs CTH+veliparyb a następnie veliparyb [nieodpowiedni moment randomziacji, aby zestawić wyniki z badaniem PAOLA-1]

[186] Coleman RL, Fleming GF, Brady MF i wsp. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019;381(25):2403-2415.

Badanie JAVELIN projekt badania (jak w GOG-0218)

[187] Ledermann JA, Colombo N, Oza AM i wsp. Avelumab in combination with and/or following chemotherapy vs chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer: Results from the phase 3 javelin ovarian 100 trial. Gynecologic Oncology 2020 159 Supplement 1 (13-14).

Badanie nRCT, celem było określenie cech kliniczno-patologicznych raków jajnika z HRD

[188] Mukhopadhyay A, Plummer ER, Elattar A i wsp. Clinicopathological features of homologous recombination-deficient epithelial ovarian cancers: sensitivity to PARP inhibitors, platinum, and survival. Cancer Res. 2012;72(22):5675-82.

Badanie nRCT, brak danych na temat HRD/HRR

[189] Gonçalves A, Delva R, Fabbro M i wsp. Post-operative sequential high-dose chemotherapy with haematopoietic stem cell support as front-line treatment in advanced ovarian cancer: a phase II multicentre study . Bone Marrow Transplant. 2006;37(7):651-9.

Badanie ATHENA – w toku, brak wyników, nieodpowiedni projekt badania (randomizacja przed CTH) abstrakty z projektem badania

[190] Westin SN, Kristeleit RS, Coleman RL i wsp. ATHENA (GOG-3020/ENGOT-ov45): a randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of rucaparib + nivolumab following front-line platinum-based chemotherapy in ovarian cancer. Cancer Research. 2019; 79:13 Supplement.

ENGOT-ov43/keylynk-001 - w toku, brak wyników, abstrakty jedynie z projektem badania

[191] Coleman RL, Fujiwara K, Sehouli J i wsp. ENGOT-ov43/keylynk-001: a phase III, placebo- and active-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy with olaparib maintenance for first-line treatment of advanced BRCA-nonmutated epithelial ovarian cancer. Gynecologic oncology. 2020;159: 89-90.

[192] Fujiwara K, Vergote IB, Sehouli J i wsp. ENGOT-ov43/KEYLYNK-001: A phase III trial of pembrolizumab plus chemotherapy with olaparib maintenance for first-line treatment of BRCA-nonmutated advanced epithelial ovarian cancer. Annals of Oncology. 2019;30 Supplement 9:ix89-.

[193] Vergote I, Sehouli J, Salutari V i wsp. ENGOT-OV43/KEYLYNK-001: A phase III, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study of pembrolizumab plus chemotherapy with olaparib maintenance for first-line treatment of BRCA-nonmutated advanced epithelial ovarian cancer. Journal of Clinical Oncology. 2019;37 Supplement:15.

DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 w toku, brak wyników, abstrakty z projektem badania, nieodpowiedni projekt badania

[194] Westin SN, Moore KN, Van Nieuwenhuysen i wsp. DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10: A randomized phase III trial of firstline carboplatin (carb) and paclitaxel (pac) in combination with durvalumab (durva), followed by maintenance durva with or without olaparib (ola), in patients (pts) with newly diagnosed (nd) advanced or recurrent endometrial cancer (EC). Journal of Clinical Oncology. 2020;38:15.

Badanie VELIA – nieodpowiedni projekt badania (jak GOG-0218)

[195] Swisher EM, Coleman RL, Bookman MA i wsp. Safety of veliparib in combination with chemotherapy and as maintenance in front-line ovarian cancer: Results in BRCAm, hrd, and whole populations from the velia trial. Gynecologic Oncology. 2020;159 Supplement 1:20-21.

K. Publikacje wykorzystane w części opisowej

[196] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (lipiec 2021)

[197] Wytyczne Cochrane Collaboration, https://www.cochrane.org/. (lipiec 2021).

[198] Zmodyfikowany program lekowy B.50 dla olaparybu.

[199] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions.* 2011.03. wersja 5.1.0.

[200] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf (lipiec 2021)

[201] Analiza Problemu Decyzyjnego (APD) opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z.o.o., Sp. Komandytowa.

[202] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Med Prakt. 2008.

[203] Shea BJ, Reeves BC, Wells G i wsp. 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.

[204] NCI, National Cancer Institute, http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/Patient/page1 (grudzień 2020).

[205] Krajowy Rejestr Nowotworów – Rak jajnika, http://onkologia.org.pl/rak-jajnika/#e; http://onkologia.org.pl/nowotwory-jajnika-c56/ (grudzień 2020).

[206] Zielona księga. Rak jajnika: zapobieganie, rozpoznawanie, leczenia. Red. Kozierkiewicz A, Topór-Mądry R. Polskie Towarzystwo Onkologiczne.

[207] Ciemiński A, Lewandowski J, Emerich J. Rak jajowodu – obraz kliniczny, diagnostyka, leczenia. Opis przypadku. Curr. Gynecol. Oncol 2013; 11 (3):217-228.

[208] Miedzińska M, Bodnar L, Bobkiewicz P i wsp. Pierwotny surowiczy rak otrzewnej – diagnoza, leczenie i rokowanie. Gin. Onkol 2007, 5 (1):15-21.

[209] Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl/ Zachorowania na nowotwór złośliwy jajnika; Zgony na nowotwór złośliwy jajnika (lipiec 2021)

[210] Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C i wsp. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24:vi24-vi32. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31561-3/pdf (lipiec 2021).

[211] Ozols RF, Bundy BN, Greer BE i wsp. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2003;21:3194-3200.

[212] Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. Cancer Biol Med 2017;14:9-32. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5365187/pdf/cbm-14-1-9.pdf (lipiec 2021).

[213] Bell D, Berchuck A, Birrer M i wsp. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature 2011;474:609-615. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3163504/pdf/nihms-313090.pdf (lipiec 2021).

[214] Moschetta M, George A, Kaye SB i wsp. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. Annals of Oncology 2016;27:1449-1455. https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2934717-9 (lipiec 2021).

[215] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2. January 2021 Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf (lipiec 2021).

[216] Norquist BM, Brady MF, Harrell MI i wsp. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. Clin Cancer Res 2018;24:777-783. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5815909/ (lipiec 2021)

[217] Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature 2011;474:609-615. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3163504/ (lipiec 2021)

[218] Pan Z, Xie X. BRCA mutations in the manifestation and treatment of ovarian cancer. Oncotarget 2017;8:97657-97670. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5722593/ (lipiec 2021).

[219] Antoniou A, Pharoah PD, Narod S i wsp. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003;72:1117-30. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1180265/ (lipiec 2021).

[220] Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. CA Cancer J Clin 2011;61:183-203. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576854/ (lipiec 2021).

[221] Wytyczne postępowania klinicznego dla lekarzy położników i ginekologów. Uwarunkowany genetycznie rak piersi i jajnika. Ginekologia po Dyplomie, lipiec 2010, 73-79. https://podyplomie.pl/publish/system/articles/pdfarticles/000/013/096/original/73-79.pdf?1472472683 (lipiec 2021).

[222] Kluzek K, Białkowska A, Koczorowska A. Inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) w terapii nowotworów z mutacjami BRCA1/2. Postepy Hig Med Dosw (online), 2012; 66: 372-384.

[223] Colombo N, Sessa C, du Bois A, i wsp. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease.

Annals of Oncology 2019; 30: 672–705. https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2931162-7 (lipiec 2021)

[224] Mayor S. Use of PARP inhibitors in ovarian cancer. Cancer World 2017; 79: 33–39. W: Medycyna Praktyczna. https://www.mp.pl/onkologia/artykuly/specjalne/175457,zastosowanie-inhibitorow-parp-w-leczeniu-chorych-na-raka-jajnika (lipiec 2021).

[225] Fred Hutchinson Cancer Research Centre. Study reveals why certain ovarian cancers develop resistance to platinum-based chemotherapy. Available at: https://www.fredhutch.org/en/news/releases/2008/02/ovarian_cancer.html (Accessed 03 September 2019). 2008.

[226] van Zyl B, Tang D, Bowden N. Biomarkers of platinum resistance in ovarian cancer: what can we use to improve treatment. Endocrine-Related Cancer 2018;25:R303. https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/25/5/ERC-17-0336.xml (lipiec 2021).

[227] Kruczała MA, Grela-Wojewoda A, Cedrych I. Inhibitory PARP w terapie jaka jajnika. Ginekologia Polska 2016; 2: 131-134.

[228] Arora S, Balasubramaniam S, Zhang H, i wsp. FDA Approval Summary: Olaparib Monotherapy or in Combination with Bevacizumab for the Maintenance Treatment of Patients with Advanced Ovarian Cancer. Oncologist. 2020 Oct 5. doi: 10.1002/onco.13551. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7794199/ (lipiec 2021)

[229] Komisja Europejska – Rejestr Produktów Leczniczych; http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h959.htm (lipiec 2021).

[230] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 roku. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2021-r (listopad 2021).

[231] Chan N, Pires IM, Bencokova Z i wsp. Contextual synthetic lethality of cancer cell kill based on the tumor microenvironment. Cancer Res 2010;70:8045-54. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2978949/ (lipiec 2021).

[232] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (lipiec 2021)

[233] ChPL Avastin https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pl.pdf (lipiec 2021).

[234] Zhou M, Yu P, Qu X i wsp. Phase III Trials of Standard Chemotherapy with or without Bevacizumab for Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. PLoS ONE 8(12): e81858.

[235] FDA https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P190014 (lipiec 2021).

[236] https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6002 (lipiec 2021),

[237] Friedlander M, Matulonis U, Gourley C i wsp. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. Br J Cancer. 2018;119(9):1075-1085. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6219499/ (lipiec 2021)

[238] https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1470-2045%2816%2930376-X

[239] NCCN Guideline for Patients. Ovarian Cancer 2021. https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/ovarian-patient.pdf, Ovarian Cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer, version 3.2021

[240] https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-11

[241] Kose F, Alemdaroglu S, Mertsoylu H i wsp. Half-dose bevacizumab experience in relapsed ovarian cancer patients in Turkey due to formal regulations: similar effectiveness with lower rate of hypertension. J BUON. 2020;25(4):1928-1934. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33099934/

[242] Pfisterer J, Joly F, Kristensen G i wsp. Optimal treatment duration of bevacizumab (BEV) combined with carboplatin andpaclitaxel in patients (pts) with primary epithelial ovarian (EOC), fallopian tube (FTC)or peritoneal cancer (PPC): A multicenter open-label randomized 2-arm phase 3ENGOT/GCIG trial of the AGO Study Group, GINECO, and NSGO (AGO-OVAR17/BOOST, GINECO OV118, ENGOT Ov-15, NCT01462890). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5501

[243] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, czerwiec 2015 bewacyzumab https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_bevacizumab_avastin_oc-fn_rec.pdf

[244] https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-003726-ii-0023-epar-assessment-report-variation_en.pdf

14. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Porównanie kluczowych informacji o metodyce badań dla interwencji wnioskowanej i komparatora. 23
Tabela 2. Porównanie wyników z zakresu przeżycia wolnego od progresji choroby z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów 25
Tabela 3. Porównanie wyników z zakresu przeżycia wolnego od progresji choroby z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted] 25
Tabela 4. Porównanie wyników z zakresu przeżycia całkowitego z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted] 27
Tabela 5. Porównanie wyników z zakresu czasu przeżycia do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted] 27
Tabela 6. Porównanie wyników z zakresu przeżycia do drugiej progresji choroby badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów (szarym tłem oznaczono ramiona w badaniach, które w największym stopniu odpowiadały założeniom dla komparatora w danej subpopulacji pacjentów). 28
Tabela 7. Porównanie wyników z bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted] – zdarzenia niepożądane ogółem. 29
Tabela 8. Porównanie wyników z bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted] działania niepożądane ogółem. 29
Tabela 9. Porównanie wyników z zakresu bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted] – ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem. 30
Tabela 10. Porównanie wyników z zakresu bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted] – zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu. 30
Tabela 11. Porównanie wyników z zakresu bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted] zdarzenia niepożądane o ≥3 stopniu nasilenia. 31
Tabela 12. Porównanie wyników z zakresu bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted] – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii/leczenia. 31
Tabela 13. Wyniki niezakotwiczonego (*unanchored*) porównania pośredniego po dopasowaniu populacji z uwzględnieniem pacjentów z badań PAOLA-1 i PRIMA – przeżycie wolne od progresji choroby [48]. 32
Tabela 14. Wyniki niezakotwiczonego (*unanchored*) porównania pośredniego po dopasowaniu populacji z uwzględnieniem pacjentów z badań PAOLA-1 i SOLO1 – przeżycie wolne od progresji choroby w subpopulacji pacjentek z mutacjami *BRCA* [49]. 33
Tabela 15. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, opracowania (badania) wtórne, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo) dotyczących stosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) oraz komparatorów, w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z HRD. 57
Tabela 16. Opis metodyki badania o akronimie PAOLA-1 [1], [3]. 66

Tabela 17. Zestawienie dostępnych wyników z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla olaparybu stosowanego wraz z bewacyzumabem z badania PAOLA-1, w zależności od statusu HRD/BRCA. 68
Tabela 18. Skuteczność kliniczna olaparybu + bewacyzumab względem placebo+bewacyzumab; czas przeżycia wolny od progresji choroby w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na występowanie zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej (mediana, [miesiące]); [1], [6], [9]. 70
Tabela 19. Skuteczność kliniczna olaparybu + bewacyzumab względem placebo+bewacyzumab; czas przeżycia wolny od progresji choroby w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na obecność mutacji *BRCA* (mediana, [miesiące]); [1], [6], [9]. 73
Tabela 20. Skuteczność kliniczna olaparybu + bewacyzumab względem placebo+bewacyzumab; czas przeżycia wolny od progresji choroby w subpopulacjach z mutacją *BRCA1* lub *BRCA2* (mediana, [miesiące]); [10]. 76
Tabela 21. Skuteczność kliniczna olaparybu + bewacyzumab względem placebo+bewacyzumab; czas przeżycia wolny od progresji choroby w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na występowanie zaburzeń procesu rekombinacji homologicznej i ryzyko nawrotu choroby (mediana, [miesiące]); [12]. 77
Tabela 22. Skuteczność kliniczna olaparybu + bewacyzumab względem placebo+bewacyzumab; czas przeżycia wolny od progresji choroby w subpopulacji z HRD, w zależności od stadium choroby wg FIGO (mediana, 95% CI, [miesiące]); [13]. 79
Tabela 23. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); subpopulacje wyodrębnione ze względu na występowanie HRD; [7], [4] analiza końcowa (data odcięcia danych: marzec 2020 roku). 80
Tabela 24. Skuteczność kliniczna olaparybu + bewacyzumab względem placebo+bewacyzumab; czas przeżycia do drugiej progresji choroby w subpopulacji z HRD, w zależności od stadium choroby wg FIGO (mediana, 95% CI, [miesiące]); [13]. 81
Tabela 25. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); [7], [14], analiza końcowa (data odcięcia danych: marzec 2020 roku). 82
[redacted]
Tabela 30. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie; n; (%); subpopulacja pacjentów z HRD-dodatnim nowotworem (dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego [8], [4]). 84
Tabela 31. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie; n (%); subpopulacja pacjentów, u których stwierdzono obecność mutacji *BRCA*m (dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego [8]). 85
[redacted] 88
Tabela 33. Skuteczność kliniczna olaparybu + bewacyzumab względem placebo+bewacyzumab; czas przeżycia wolny od progresji choroby w ocenie badaczy (mediana, 95% CI [miesiące]) [1], [3], [6], [9]. 90
Tabela 34. Skuteczność kliniczna olaparybu względem placebo; analizy wrażliwości dla czasu przeżycia wolny od progresji choroby, mediana (miesiąca) [1], [3]. 92
Tabela 35. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; wystąpienie progresji choroby lub zgonu w zależności od wyjściowych (ang. *baseline*) cech demograficznych i klinicznych; n/N (%) [1]. 93

Tabela 36. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; czas od randomizacji do pierwszej kolejnej terapii lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]) [1], [3]..... 95
Tabela 37. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; czas od randomizacji do drugiej kolejnej terapii lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]) [3], [7]. 96
[redacted]
Tabela 40. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); [1], [3], analiza wstępna (data odcięcia danych: marzec 2019 roku). 98
Tabela 41. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; czas przeżycia do drugiej progresji lub zgonu (mediana, 95% CI [miesiące]); [7], [14], analiza końcowa (data odcięcia danych: marzec 2020 roku). 99
[redacted] 100
Tabela 43. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; najlepsza odpowiedź na leczenie; n; (%); populacja FAS/ITT – pacjenci z objawami choroby w momencie włączenia do badania [3], [8]. 101
Tabela 44. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo + bewacyzumab; najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie; n (%); populacja ITT (dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego [8]). 102
[redacted] 104
Tabela 46. Profil bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem; zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, które wystąpiły u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup* (n, %), populacja bezpieczeństwa [1]. 107
Tabela 47. Profil bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem; zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, będące przedmiotem specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*) w przypadku olaparybu jak i bewacyzumabu (n, %) [1]..... 109
Tabela 48. Profil bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem; zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia, które wystąpiły u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup* (n, %) [1]. 111
Tabela 49. Profil bezpieczeństwa olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem; zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia nasilenia, które wystąpiły u <10% pacjentów w którejkolwiek, będące przedmiotem specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*) w przypadku olaparybu jak i bewacyzumabu (n, %) [1]. 113
Tabela 50. Profil bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem; zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, prowadzące do przerwania dawkowania, zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia olaparybem (n, %) [1]..... 114
Tabela 51. Profil bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem; ciężkie zdarzenia niepożądane (n, %) [1]. 115
Tabela 52. Profil bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem; zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia olaparybem (n, %) [1]..... 120
Tabela 53. Profil bezpieczeństwa olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem; zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas trwania leczenia podtrzymującego bewacyzumabem* (n, %) [1]. 123

Tabela 54. Profil bezpieczeństwa olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem; zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas trwania leczenia podtrzymującego bewacyzumabem (n, %) [1]. 124

.... 127

Tabela 56. Zestawienie badań zidentyfikowanych dla obserwacji (placebo) po uprzedniej chemioterapii - analiza możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z badaniem PAOLA-1 lub zestawienia wyników. 128

Tabela 57. Analiza możliwości przeprowadzenia porównania olaparybu stosowanego wraz z bewacyzumabem (po chemioterapii opartej na platynie, stosowanej wraz z bewacyzumabem) względem braku leczenia podtrzymującego (tj. stosowania chemioterapii opartej na związkach platyny, a następnie brakiem aktywnego leczenia podtrzymującego), z wykorzystaniem badań PAOLA-1 [1]-[14] i GOG-0218 [153]-[166]. 131

Tabela 58. Opis metodyki badania o akronimie PRIMA [15]-[18]. 140

Tabela 59. Skuteczność kliniczna terapii podtrzymującej niraparybem względem placebo; czas przeżycia wolny od progresji choroby (mediana, 95% CI [miesiące]), w subpopulacji pacjentek z HRD [15], [16], [18]. 142

Tabela 61. Skuteczność kliniczna terapii podtrzymującej niraparybem względem placebo; czas do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (mediana, 95% CI [miesiące]), w subpopulacji pacjentek z HRD [15]. 144

Tabela 62. Skuteczność kliniczna terapii podtrzymującej niraparybem względem placebo; czas przeżycia do drugiej progresji choroby (mediana, 95% CI [miesiące]), w subpopulacji pacjentek z HRD [15]. 145

Tabela 63. Skuteczność kliniczna terapii podtrzymującej niraparybem względem placebo; czas przeżycia całkowitego, w subpopulacji pacjentek z HRD [15]. 145

Tabela 64. Profil bezpieczeństwa terapii podtrzymującej niraparybem względem placebo, w populacji ogólnej pacjentek z badania PRIMA (n, %) [15]. 146

Tabela 65. Porównanie kluczowych informacji o metodyce badań dla interwencji wnioskowanej i komparatora. 150

Tabela 66. Porównanie kluczowych informacji o populacji pacjentek włączonej do badań dla interwencji wnioskowanej i komparatora

..... 152

Tabela 67. Porównanie wyników z zakresu przeżycia wolnego od progresji choroby z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatora

..... 157

Tabela 68. Porównanie wyników z zakresu przeżycia wolnego od progresji choroby dla opalarybu i niraparybu w subpopulacjach pacjentek, wyodrębnionych na podstawie statusu HRD i BRCA. 159

Tabela 69. Porównanie wyników z zakresu przeżycia całkowitego z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów

..... 159

Tabela 70. Porównanie wyników z zakresu czasu przeżycia do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatora

..... 161

Tabela 71. Porównanie wyników z zakresu przeżycia do drugiej progresji choroby badania dla interwencji wnioskowanej i komparatora

162

Tabela 72. Porównanie wyników z bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatora

– zdarzenia niepożądane ogółem. 164

Tabela 73. Porównanie wyników z bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatora

– działania niepożądane ogółem. 165

Tabela 74. Porównanie wyników z bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatorów [redacted] – ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem. ... 165
Tabela 75. Porównanie wyników z bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatora [redacted] – zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu. ... 167
Tabela 76. Porównanie wyników z bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatora [redacted] – zdarzenia niepożądane o ≥3 stopniu nasilenia. ... 168
Tabela 77. Porównanie wyników z bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatora [redacted] – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii/leczenia. ... 169
Tabela 78. Porównanie wyników z bezpieczeństwa z badania dla interwencji wnioskowanej i komparatora – zdarzenia niepożądane występujące w częstością ≥20%. ... 170
Tabela 79. Wyniki niezakotwiczonego (*unanchored*) porównania pośredniego po dopasowaniu populacji z uwzględnieniem pacjentów z badań PAOLA-1 i PRIMA – przeżycie wolne od progresji choroby [48]. ... 173
Tabela 80. Kluczowe cechy charakterystyki wyjściowej pacjentek uczestniczących w badaniu PAOLA-1 (subpopulacja z mutacjami BRCA) oraz w badaniu SOLO1, przed dopasowaniem populacji [49]. ... 174
Tabela 81. Kluczowe cechy charakterystyki wyjściowej pacjentek uczestniczących w badaniu PAOLA-1 (subpopulacja z mutacjami BRCA) oraz w badaniu SOLO1, po dopasowaniu populacji [49]. ... 175
Tabela 82. Wyniki niezakotwiczonego (*unanchored*) porównania pośredniego po dopasowaniu populacji z uwzględnieniem pacjentów z badań PAOLA-1 i SOLO1 – przeżycie wolne od progresji choroby w subpopulacji pacjentek z mutacjami *BRCA* [49]. ... 176
Tabela 83. Zestawienie wyników badania SOLO1 z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania olaparybu w monoterapii w porównaniu do placebo w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny, z mutacjami *BRCA1/2* [26]-[29]. ... 184
Tabela 84. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w skojarzeniu z bewacyzumabem w analizowanym wskazaniu. ... 240
Tabela 85. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: *PubMed, Embase* oraz *Cochrane*, dla zastosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w skojarzeniu z bewacyzumabem w analizowanym wskazaniu (data ostatniego wyszukiwania: 14.07.2021 roku). ... 241
Tabela 86. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w skojarzeniu z bewacyzumabem w analizowanym wskazaniu, w innych bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 14.07.2021 roku). ... 244
Tabela 87. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty. ... 253
Tabela 88. Charakterystyka badań klinicznych z randomizacją dotyczących zastosowania w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z HRD, z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano obiektywną odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny i bewacyzumabie) a także randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów. ... 257
Tabela 89. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie PAOLA-1 [1], [3], [4], [12]. ... 270
Tabela 90. Charakterystyka demograficzna i kliniczna ogólnej populacji pacjentek z badania o akronimie PRIMA [15]-[18], na podstawie danych z referencji [15] i [17] (dane dotyczące wcześniej stosowanych chemioterapii). ... 273
Tabela 91. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie SOLO1 [26]-[29], na podstawie danych z referencji [26]. ... 274

Tabela 92. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanych pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z deficytem rekombinacji homologicznej (HRD). 276
Tabela 93. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych dla olaparybu przedstawiony w ChPL Lynparza® [19]. 297
Tabela 94. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem olaparybu, zgłoszone bezpośrednio do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 13 lipca 2021 roku [22]. 306
Tabela 95. Opis metodyki badania o akronimie SOLO1 [26]. 310
Tabela 96. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, które wystąpiły u ≥15% pacjentów w którejkolwiek z grup* (n, %) [26]. 312
Tabela 97. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia (n, %) [26].. 313
Tabela 98. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; ciężkie zdarzenia niepożądane (n, %) [26]. 314
Tabela 99. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane będące przyczyną trwałego wycofania z badania (n, %) [26]. 314
Tabela 100. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania dawkowania (n, %) [26]. 315
Tabela 101. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeglądów systematycznych), dotyczących zastosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. 318
Tabela 102. Zestawienie wyników badań dla interwencji wnioskowanej i komparatorów. 339
Tabela 103. Wyniki badania PAOLA-1 dla interwencji wnioskowanej oraz badania SOLO1 (olaparyb w monoterapii) z zakresu bezpieczeństwa, w leczeniu pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika. 343
Tabela 104. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie PAOLA-1 [1]-[14]. 346
Tabela 105. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie PRIMA [15]-[18]. 347
Tabela 106. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie SOLO1 [26]-[29]. 347
Tabela 107. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz I. 349
Tabela 108. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. II. 353
Tabela 109. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. III. 357
Tabela 110. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. IV. 362
Tabela 111. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania. 366
Tabela 112. Klasyfikacja doniesień naukowych*. 368
Tabela 113. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [199]. 368
Tabela 114. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [232]. 369
Tabela 115. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE. 369
Tabela 116. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [203]. 370
Tabela 117. Formularz ekstrakcji danych z badań. 372

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowozdiagnozowanym nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny, z HRD. 246
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z bewacyzumabem stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowozdiagnozowanym nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang.

high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem. 247
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) w monoterapii (szerokie wyszukiwanie) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowozdiagnozowanym nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny, z HRD innymi niż BRCA1/2. *w oznaczonych dodatkowych bazach dokonano również przeszukania dla zastosowania olaparybu z bewacyzumabem. 249
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) dla komparatorów dla olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowozdiagnozowanym nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub skojarzeniu z bewacyzumabem. 251

Spis wykresów

Wykres 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji, dla porównania schematu olaparyb+bewacyzumab vs placebo+bewacyzumab, w subpopulacji pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z HRD-dodatnim nowotworem [1]. 71
Wykres 2. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji, dla porównania schematu olaparyb+bewacyzumab vs placebo+bewacyzumab, w subpopulacji pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z HRD-dodatnim nowotworem przy równoczesnym braku mutacji genu *BRCA* [1]. 71
Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji, dla porównania schematu olaparyb+bewacyzumab vs placebo+bewacyzumab, w subpopulacji pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z HRD-negatywnym lub nieznanym statusem HRD nowotworu [1]. 72
Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji, dla porównania schematu olaparyb+bewacyzumab vs placebo+bewacyzumab, w subpopulacji pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z HRD-negatywnym nowotworem [1]. 72
Wykres 5. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji, dla porównania schematu olaparyb+bewacyzumab vs placebo+bewacyzumab, w subpopulacji pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z nieznanym statusem HRD nowotworu [1]. 73
Wykres 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji w subpopulacji pacjentek z obecną mutacją genu *BRCA* [1]. 74
Wykres 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji w subpopulacji pacjentek, u których nie stwierdzono występowania mutacji genu *BRCA* [1]. 75
Wykres 8. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji, dla porównania schematu olaparyb+bewacyzumab vs placebo+bewacyzumab, w subpopulacjach pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej wyodrębnionych ze względu na ryzyko nawrotu (wyższe [higher] vs niższe [lower]) oraz status HRD nowotworu [12]. 78
Wykres 9. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej pacjentek uczestniczących w badaniu PAOLA-1 – ocena badaczy [1]. 91
Wykres 10. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji w populacji ogólnej pacjentek uczestniczących w badaniu PAOLA-1 – centralna ocena niezależnej komisji [1]. 92
Wykres 11. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia do drugiej progresji lub zgonu w populacji ogólnej pacjentek uczestniczących w badaniu PAOLA-1*;* [1] (data odcięcia danych: marzec 2019). 99
Wykres 12. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, w populacji pacjentek z mutacjami *BRCA* (kolor fioletowy – placebo+bewacyzumab, kolor zielony – placebo); porównanie pośrednie po dopasowaniu populacji [49]. 177

Wykres 13. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, w populacji pacjentek z mutacjami *BRCA* (kolor fioletowy– placebo+bewacyzumab, kolor czerwony – olaparyb); porównanie pośrednie po dopasowaniu populacji [49]..... 177
Wykres 14. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, w populacji pacjentek z mutacjami *BRCA* (kolor zielony– olaparyb+bewacyzumab, kolor czerwony – olaparyb); porównanie pośrednie po dopasowaniu populacji [49]..... 178
Wykres 15. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, w populacji pacjentek z mutacjami *BRCA* (kolor zielony– olaparyb+bewacyzumab, kolor niebieski – placebo); porównanie pośrednie po dopasowaniu populacji [49]..... 178
Wykres 16. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, w populacji pacjentek z mutacjami *BRCA*; wykres po lewej – wyniki po dopasowaniu populacji, wykres po prawej – wyniki bez dopasowania populacji [49]..... 179

15. ANEKS

15.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem lub w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z HRD z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny.

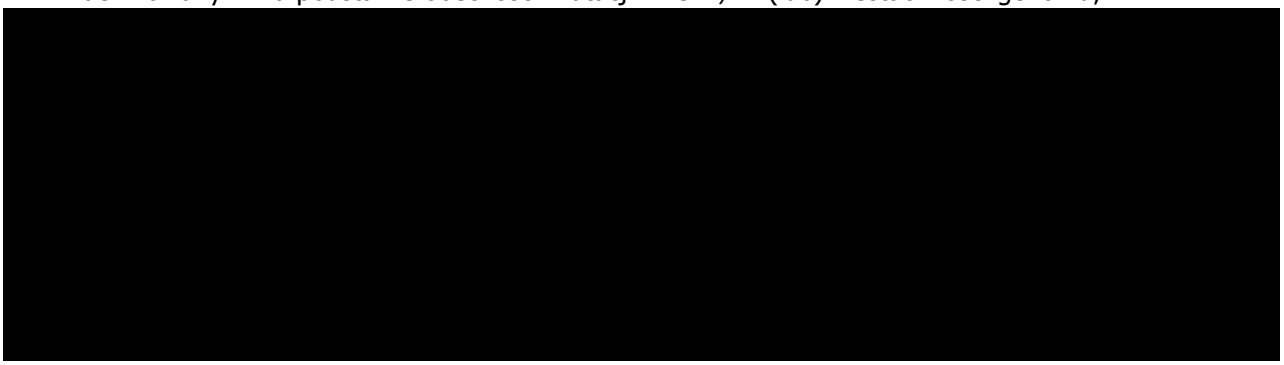
Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [196] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań [200]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby [redacted] ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – [redacted] Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14 lipca 2021 roku. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline, Embase, Centre for Reviews and Dissemination* oraz *w Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline, Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline, Embase i Cochrane Library,* naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

15.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) stosowanego:

- w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowozdiagnozowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową lub z brakiem dowodów na obecność choroby) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji *BRCA1/2* i (lub) niestabilności genomu;



W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library,* w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

W strategii wyszukiwania nie uwzględniono słów kluczowych dotyczących postaci farmaceutycznej olaparybu, rodzaju zaburzeń HRD czy linii leczenia - badania odpowiadające założeniom dla wnioskowanej populacji i interwewncji wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji. Podczas wyszukiwania zrezygnowano również z limitów związanych z rodzajem komparatora i punktów końcowych.

Tabela 84. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w skojarzeniu z bewacyzumabem w analizowanym wskazaniu.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	*((ovarian OR ovary) OR (fallopian AND tube) OR (peritoneum OR peritoneal)) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)*
AND	
Interwencja wnioskowana: – olaparyb w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z bewacyzumabem	*olaparib OR Lynparza OR AZD 2281 OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD221 OR ku 0059436 OR ku 59436 OR ku0059436 OR ku59436*
	AND
	Bevacizumab OR Avastin OR Bevax OR MVASI OR krabeva OR kyomarc OR Bryxta OR bevacizumab awwb OR bevacizumab beta OR bevacizumab bvzr OR bevacizumab-awwb OR bevacizumab-bvzr OR zirabev OR ainex OR ABP 215 OR ABP215 OR ALTUZAN OR ask b1202 OR askb1202 OR bat 1706 OR bat1706 OR bcd 021 OR bcd021 OR bevz 92 OR bevz92 OR bi 695502 OR bi695502 OR chs 5217 OR chs5217 OR ct p16 OR ctp16 OR fkb 238 OR fkb238 OR hd 204 OR hd204 OR hlx 04 OR hlx04 OR mb 02 OR mb02 OR mil 60 OR mil60 OR myl 14020 OR myl14020 OR myl 1402o OR nsc 704865 OR nsc704865 OR ons 1045 OR ons 5010 OR ons1045 OR ons5010 OR pf 06439535 OR pf 6439535 OR pf06439535 OR pf6439535 OR ql 1101 OR ql1101 OR rg 435 OR rg435 OR rhuMAb-VEGF OR ro 4876646 OR ro4876646 OR sb 8 OR sb8 OR stc 103 OR stc103
[redacted]	*olaparib OR Lynparza OR AZD 2281 OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD221 OR ku 0059436 OR ku 59436 OR ku0059436 OR ku59436*
AND	
Interwencja opcjonalna (komparator) – bewacyzumab	*Bevacizumab OR Avastin OR Bevax OR MVASI OR krabeva OR kyomarc OR Bryxta OR bevacizumab awwb OR bevacizumab beta OR bevacizumab bvzr OR bevacizumab-awwb OR bevacizumab-bvzr OR zirabev OR ainex OR ABP 215 OR ABP215 OR ALTUZAN OR ask b1202 OR askb1202 OR bat 1706 OR bat1706 OR bcd 021 OR bcd021 OR bevz 92 OR bevz92 OR bi 695502 OR bi695502 OR chs 5217 OR chs5217 OR ct p16 OR ctp16 OR fkb 238 OR fkb238 OR hd 204 OR hd204 OR hlx 04 OR hlx04 OR mb 02 OR mb02 OR mil 60 OR mil60 OR myl 14020 OR myl14020 OR myl 1402o OR nsc 704865 OR nsc704865 OR ons 1045 OR ons 5010 OR ons1045 OR ons5010 OR pf 06439535 OR pf 6439535 OR pf06439535 OR pf6439535 OR ql 1101 OR ql1101 OR rg 435 OR rg435 OR rhuMAb-VEGF OR ro 4876646 OR ro4876646 OR sb 8 OR sb8 OR stc 103 OR stc103*
Interwencja opcjonalna – obserwacja/placebo po chemioterapii opartej na związkach platyny	*Platinum OR Platine OR OR platin OR Platinum-based OR Carboplatin OR carboplatinum OR CBDCA OR Paraplatin OR Paraplatine OR Platinwas OR Ribocarbo OR Carboplat OR Neocarbo OR Carbosin OR Carbotec OR Ercar OR Ercabar OR oncocarbin OR paraplatin OR Carboplatino OR JM8 OR Nealorin OR NSC-241240 OR NSC241240 OR Blastocarb OR cisplatin OR cisplatinum OR cis Platinum OR Dichlorodiammineplatinum OR cis-Diamminedichloroplatinum OR NSC-119875 OR Platino OR Platinol OR Biocisplatinum OR Platidiam OR abiplatin OR biocisplatinum OR biocysplatinum OR blastolem OR briplatin*
AND	
Punkty końcowe	*Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.*
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	*Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews ("word variations have been searched") [search all text].*

Słowa kluczowe	
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	*Baza PubMed: Humans; Baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched") [search all text.*
AND	
Język	*English, Polish*

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 85. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: *PubMed, Embase* oraz *Cochrane*, dla zastosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w skojarzeniu z bewacyzumabem w analizowanym wskazaniu (data ostatniego wyszukiwania: 14.07.2021 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed[1]	Embase[2]	Cochrane[3]
Interwencja wnioskowana				
olaparyb				
#1	*olaparib[1,3] 'olaparib'/exp OR olaparib[2]*	1 925	6 924	597
#2	*Lynparza [1,2,3]*	1 926	287	50
#3	*AZD 2281 OR AZD2281 OR AZD-2281 OR AZD221[1,3]* *azd AND 2281 OR azd2281 OR 'azd 2281' OR azd221[2]*	1 942	780	73
#4	*ku 0059436 OR ku 59436 OR ku0059436 OR ku59436[1,3]* *ku AND 0059436 OR (ku AND 59436) OR ku0059436 OR ku59436[2]*	12	177	18
#5	**#1 OR #2 OR #3 OR #4**	**1 944**	**6 9421**	**600**
bewacyzumab				
#6	*Bevacizumab[1,2,3]*	19 623	64 263	6 614
#7	*Avastin OR Bevax OR MVASI OR ALTUZAN OR krabeva OR kyomarc OR Bryxta OR zirabev OR ainex [1,2,3]*	19 790	10 553	926
#8	*bevacizumab awwb OR bevacizumab beta OR bevacizumab bvzr OR bevacizumab-awwb OR bevacizumab-bvzr[1,3]* *bevacizumab AND awwb OR (bevacizumab AND beta) OR (bevacizumab AND bvzr) OR 'bevacizumab awwb' OR 'bevacizumab bvzr'[2]*	19 623	2 261	87
#9	*ABP 215 OR ABP215 OR ask b1202 OR askb1202 OR bat 1706 OR bat1706 OR bcd 021 OR bcd021 OR bevz 92 OR bevz92 OR bi 695502 OR bi695502 OR chs 5217 OR chs5217 OR ct p16 OR ctp16 OR fkb 238 OR fkb238 OR hd 204 OR hd204 OR hlx 04 OR hlx04 OR mb 02 OR mb02 OR mil 60 OR mil60[1,3]* *abp AND 215 OR abp215 OR (ask AND b1202) OR askb1202 OR (bat AND 1706) OR bat1706 OR (bcd AND 021) OR bcd021 OR (bevz AND 92) OR bevz92 OR (bi AND 695502) OR bi695502 OR (chs AND 5217) OR chs5217 OR (ct AND p16) OR ctp16 OR (fkb AND 238) OR fkb238 OR (hd AND 204) OR hd204 OR (hlx AND 04) OR hlx04 OR (mb AND 02) OR mb02 OR (mil AND 60) OR mil60[2]*	7 254	54 099	2 508
#10	*myl 14020 OR myl14020 OR myl 1402o OR nsc 704865 OR nsc704865 OR ons 1045 OR ons 5010 OR ons1045 OR ons5010 OR pf 06439535 OR pf 6439535 OR pf06439535 OR pf6439535 OR ql 1101 OR ql1101 OR rg 435 OR rg435 OR rhuMAb-VEGF OR ro 4876646 OR ro4876646 OR sb 8 OR sb8 OR stc 103 OR stc103[1,3]* *myl AND 14020 OR myl14020 OR (myl AND 1402o) OR (nsc AND 704865) OR nsc704865 OR (ons AND 1045) OR (ons AND 5010) OR ons1045 OR ons5010 OR (pf AND 06439535) OR (pf AND 6439535) OR pf06439535 OR pf6439535 OR (ql AND 1101) OR ql1101 OR (rg AND 435) OR rg435 OR 'rhumab vegf' OR (ro AND 4876646) OR ro4876646 OR (sb AND 8) OR sb8 OR (stc AND 103) OR stc103[2]*	12 123	40 249	4 339
#11	**#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10**	**39 074**	**158 039**	**12 937**

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed[1]	Embase[2]	Cochrane[3]
Olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem – interwencja wnioskowana				
#12	**#5 AND #11**	**103**	**1 139**	**66**
Problem zdrowotny (populacja)				
#13	*(ovarian OR ovary) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)*[1,2,3]	157 552	196 565	8 618
#14	*(fallopian AND tube) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)*[1,3] *fallopian AND tube AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)*[2]	5 257	7 306	1 032
#15	*(peritoneum OR peritoneal) AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas)*[1,2,3]	49 749	60 419	3 214
#16	**#13 OR #14 OR #15**	**198 506**	**243 654**	**10 095**
Interwencja wnioskowana (olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem) + populacja				
#17	**#12 AND #16**	**85**	**675**	**55**
Interwencja wnioskowana (olaparyb) + populacja – opracowania wtórne				
#18	***#5 AND #16****	**187**	**2796**	**3**
#19	***#18^***	**174**	**91**	**-**
Interwencja wnioskowana (olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem) + populacja – badania pierwotne (efektywność kliniczna i praktyczna)				
#20	***#17***	**57**	**240**	**54**
#21	***#20^***	**49**	**234**	**-**
[redacted]				
#22	***#5 AND #16***	**740**	**2 796**	**282**
#23	***#22****	**99**	**1 242**	**278**
#24	***#23^***	**97**	**1 215**	**-**
Komparator – bewacyzumab – badania do porównania pośredniego/zestawienia wyników				
#25	***#11 AND #16***	**1 393**	**7 171**	**735**
#26	***#25****	**173**	**326**	**656**
#27	***#26^***	**172**	**326**	**-**
Komparator – obserwacja/placebo po chemioterapii – badania do zestawienia wyników				
#28	*Platinum OR Platine OR platin OR Platinum-based* [1, 3] *platinum OR platine OR platin OR 'platinum based'* [2]	51 102	84 499	7621
#29	*Carboplatin OR carboplatinum* [1, 2, 3]	18 707	76 630	7548
#30	*CBDCA OR Paraplatin OR Paraplatine OR Platinwas OR Ribocarbo OR Carboplat OR Neocarbo OR Carbosin OR Carbotec OR Ercar OR Ercabar OR oncocarbin OR paraplatin OR Carboplatino OR JM8 OR Nealorin OR NSC-241240 OR NSC241240 OR Blastocarb* [1, 2, 3]	18 785	2 178	437
#31	*cisplatin OR cisplatinum* [1, 2, 3]	81 155	202 880	15 091
#32	*cis Platinum OR Dichlorodiammineplatinum OR cis-Diamminedichloroplatinum OR NSC-119875 OR Platino OR Platinol OR Biocisplatinum OR Platidiam OR abiplatin OR biocisplatinum OR biocysplatinum OR blastolem OR briplatin* [1, 3] *cis AND platinum OR dichlorodiammineplatinum OR 'cis diamminedichloroplatinum' OR 'nsc 119875' OR platino OR platinol OR platidiam OR abiplatin OR biocisplatinum OR biocysplatinum OR blastolem OR briplatin* [2]	81 950	9 752	609
#33	***#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32***	**128 315**	**294 380**	**24 779**
#34	*homologous OR HRD* [1, 2, 3]	291 010	155 038	3470
#35	*HRR OR genome instability* [1, 3] *hrr OR (genome AND instability)* [2]	31 131	22 008	646
#36	*BRCA OR BRCA1 OR BRCA2 OR Breast Cancer Susceptibility Genes* [1, 3] *brca OR brca1 OR brca2 OR (breast AND cancer AND susceptibility AND genes)* [2]	26 963	46 047	1651

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik		
		PubMed[1]	Embase[2]	Cochrane[3]
#37	*genome-wide loss of heterozygosity OR LOH* [1, 3] *'genome wide' AND loss AND of AND heterozygosity OR loh* [2]	16 308	21 240	700
#38	*telomeric allelic imbalance OR TAI* [1, 3] *telomeric AND allelic AND imbalance OR tai* [2]	32 893	57 773	2 640
#39	*large scale transitions OR LST* [1, 3] *large AND scale AND transitions OR lst* [2]	9 733	4 641	1 013
#40	*genomic instability score OR GIS* [1, 3] *genomic AND instability AND score OR gis* [2]	10 872	14 324	344
#41	***#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41***	**408 243**	**310 128**	**8 550**
#42	***#33 AND #41***	**3 313**	**7 914**	**759**
#43	***#16 AND #42***	**1 157**	**3 396**	**420**
#44	***#43****	**98**	**402**	**407**
#45	***#44^***	**98**	**402**	**-**

**zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Word variations have been searched;*
*** zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched;*
**** zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim, controlled clinical trial, randomized controlled trial; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched;*
***** zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical; Clinical trial, Clinical study, Observational trial, Case report, Observational study; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Trials, Word variations have been searched;*
^publikacje w językach: English, Polish.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne porównujące efektywność kliniczną olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (FIGO III-IV), rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny, w którym uwzględniono subpopulacje pacjentek z HRD, w tym HRD innymi niż mutacje BRCA1/2. Dodatkowo zidentyfikowano opracowania wtórne oraz referencje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem lub w monoterapii.
Zidentyfikowano również randomizowane badania kliniczne dla komparatorów, potencjalnie przydatne do przeprowadzenie porównania pośredniego/zestawienia wyników.

15.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline, Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących

olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, takie jak: *American Society of Clinical Oncology* oraz *European Society for Medical Oncology*, a także rejestry badań klinicznych.

Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 86. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych oraz komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w skojarzeniu z bewacyzumabem w analizowanym wskazaniu, w innych bazach danych (data ostatniego wyszukiwania: 14.07.2021 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	*olaparib*	**3**
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	*olaparib*	**6**
European Medicines Agency (EMA)	#1	*olaparib AND ovarian cancer*	**123**
Food and Drug Administration (FDA)	#1	*olaparib AND ovarian cancer*	**51**
Health Canada (HC)	#1	*olaparib AND ovarian cancer*	**13**
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	*olaparib*	**0**
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	*olaparib*	**57**
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	*olaparib*	**18**
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	*olaparib*	**0**
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	*olaparib*	**1**
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	*olaparib*	**0**
The Uppsala Monitoring Centre	#1	*olaparib*	**0**
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB)	#1	*olaparyb*	**5**
	#2	*Lynparza*	**5**
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	*olaparib AND ovarian cancer*	**370**
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	*olaparib AND ovarian cancer*	**104**
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	#1	*olaparib AND ovarian cancer*	**53**
American Society of Clinical Oncology (ASCO); https://www.asco.org/	#1	*olaparib AND ovarian cancer*	**94**
European Society for Medical Oncology (ESMO); http://www.esmo.org/	#1	*olaparib AND ovarian cancer*	**143**

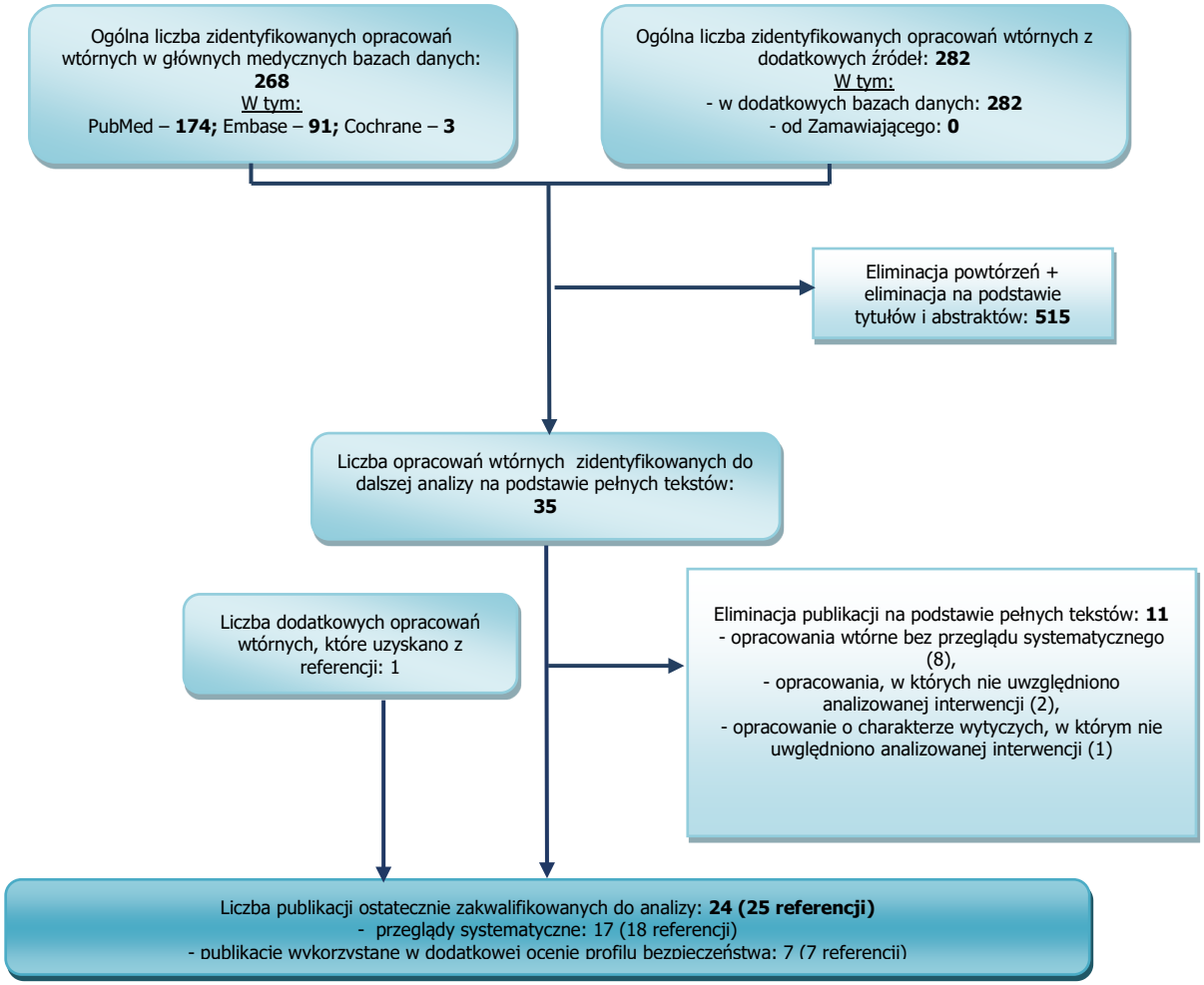
Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono publikacje kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

15.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilka tysięcy publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań

klinicznych w poszczególnych bazach danych) przeanalizowanych pod kątem zawarcia danych dotyczących efektywności klinicznej olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem [redacted] w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu czy otrzewnej, z HRD. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/ opracowań (badań) wtórnych) oraz materiały przesłane przez Zamawiającego niniejsze opracowanie.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – olaparyb [redacted]



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowozdiagnozowanym nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny, z HRD.

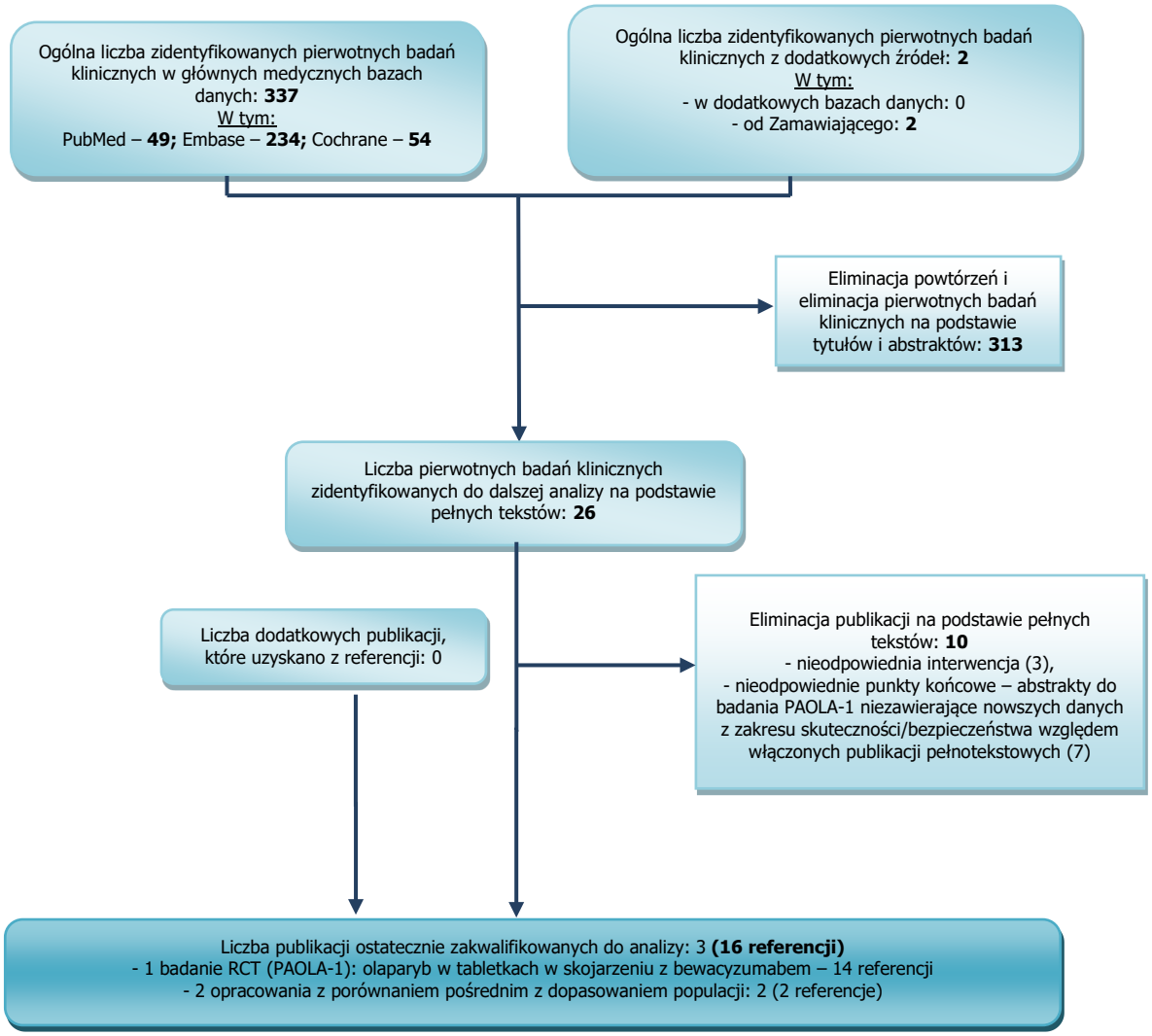
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 17 opracowań wtórnych opartych na przeglądzie systematycznym, w których uwzględniono wyniki badania PAOLA-1:
    - 11 przeglądów z meta-analizą: Ruscito i wsp. 2020 [30], Gong i wsp. 2020 [31], Liu i wsp. 2021 [37], Yang i wsp. 2020 [39], Haddad/Hammoud i wsp. 2020 [40]-[41], Jiang i wsp. 2020 [42], Lin i wsp. 2021 [43], Hao i wsp. 2021 [44], Schettini i wsp. 2021 [45], Ibrahim i wp. 2020 [46], Schao i wsp. 2020 [47];

- 6 przeglądów bez meta-analizy: Guy i wsp. 2020 [32], Lorusso i wsp. 2020 [33], Hirte i wsp. 2021 [35], Hirte i wsp. 2021 [34], Tew i wsp. 2020 [36], NICE 2020 [38];

- 7 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza® [19] oraz streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla ogółu społeczeństwa [20], dokument amerykańskiej agencji FDA [21] informacje z bazy danych Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [22] oraz 3 komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia - Lynparza® (olaparyb): w dotyczące ryzyka błędów medycznych związanych z nową postacią farmaceutyczną leku [23], [24] oraz 1 dotycząca planowanego zaprzestania wprowadzania do obrotu olaparybu w postaci kapsułek [25].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – olaparyb+bewacyzumab



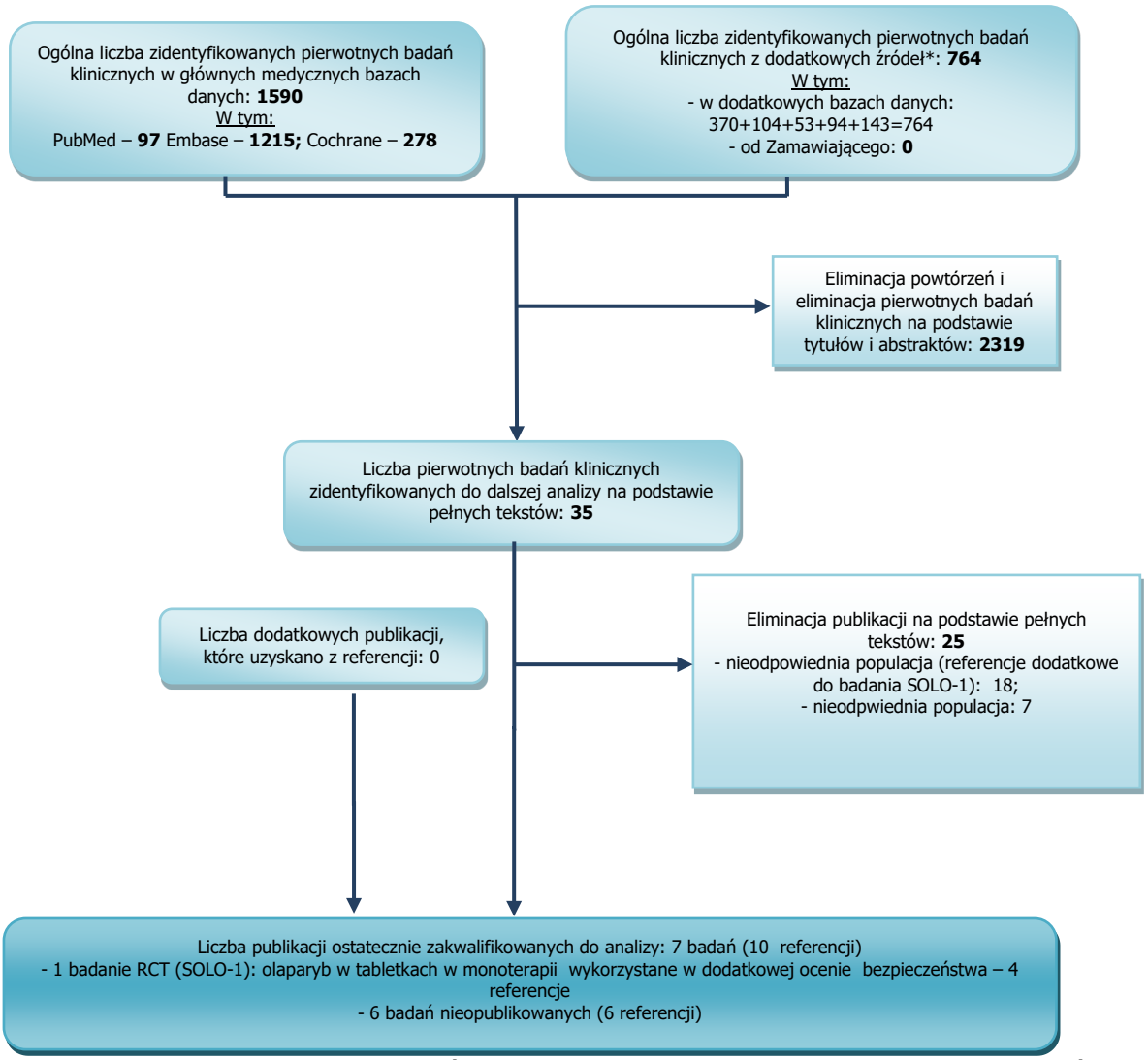
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) w skojarzeniu z bewacyzumabem stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowozdiagnozowanym

nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono badania niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie RCT o akronimie PAOLA-1 [1]-[14] oceniające efektywność klniczną olaparybu w postaci tabletek w skojarzeniu z bewacyzumabem w bezpośrednim porównaniu do placebo + bewacyzumab w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym (FIGO III-IV), rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową lub NED) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny i bewacyzumabie.

Zidentyfikowano ponadto 2 opracowania zawierające porównania pośrednie po dopasowaniu populacji (PAITC): badania PAOLA-1 vs PRIMA [48] oraz badania PAOLA-1 vs SOLO1 [49].

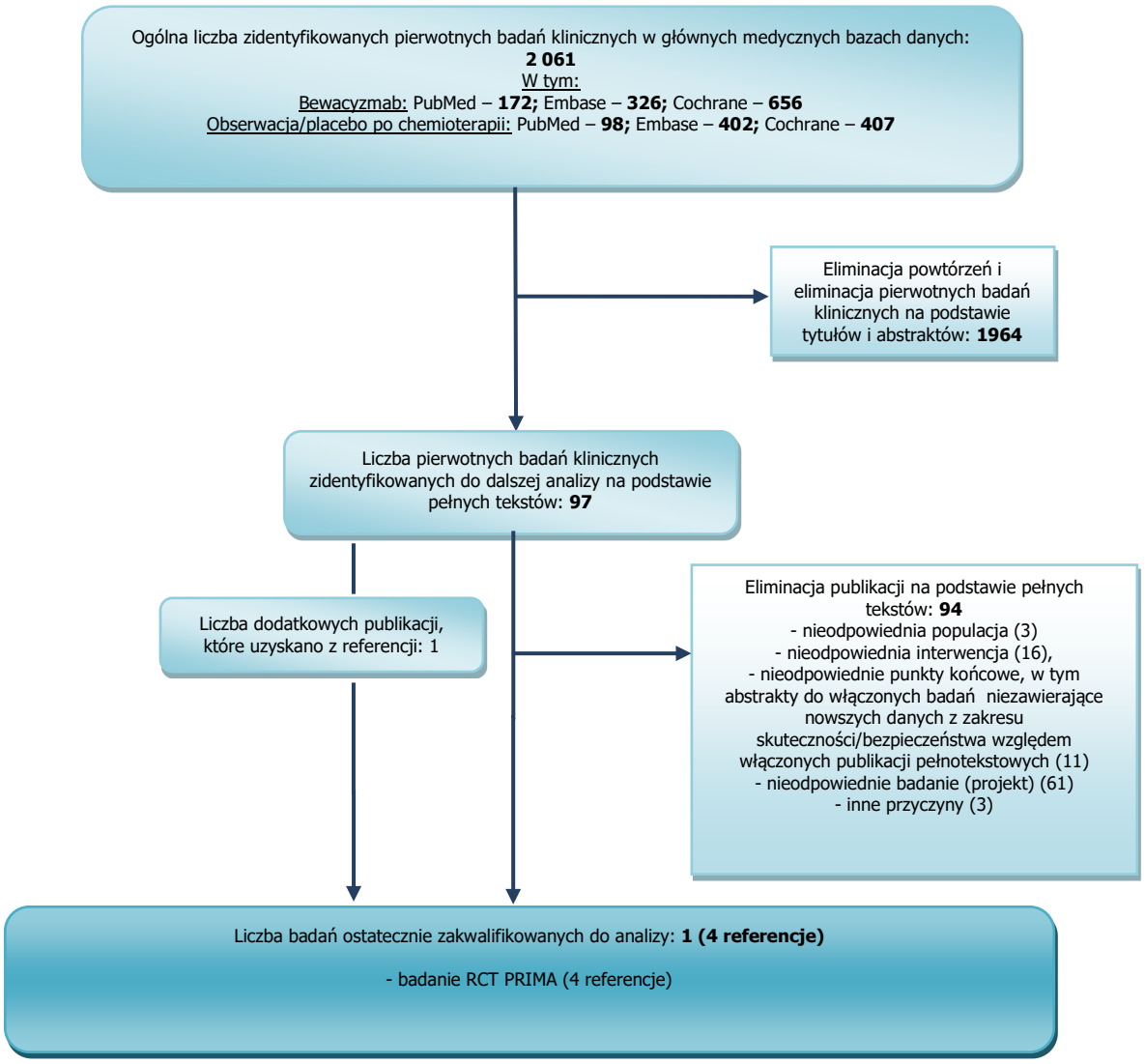
Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – [redacted]



Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) [redacted] (szerokie wyszukiwanie) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowozdiagnozowanym nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. high grade), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach [redacted]

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono badania niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie RCT o akronimie SOLO-1 [26]-[29], dotyczące zastosowanie olaparybu w monoterapii względem placebo, w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z mutacjami BRCA1 i/lub BRCA2[redacted]

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych



Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) dla komparatorów dla olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®) stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowozdiagnozowanym nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą [redacted]

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono badania niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne dla komparatora jakim jest obserwacja/placebo po uprzedniej chemioterapii opartej na związkach platyny, [redacted] PRIMA [15]-[18], w którym oceniano efekty stosowania niraparybu względem placebo u dorosłych pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu

lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z pełną lub częściową odpowiedzią na chemioterapię opartą na platynie, w ramach leczenia pierwszego rzutu [redacted]

15.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 87. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS		Referencje
Wykluczone opracowania wtórne		
P (populacja		-
I (interwencja)	**Opracowania wtórne dotyczące zastosowania różnych PARPi w terapii raka jajnika, w których nie uwzględniono terapii olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem w subpopulacji z HRD.**	Wiggans i wsp. 2015 [59]; Hammoud i wsp. 2020 [63]
C (komparator)		-
O (punkty końcowe)		-
S (rodzaj badania	**Opracowanie wtórne stanowiące rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia raka jajnika, brak uwzględnienia analizowanej interwencji**	Francis i wsp. 2017 [62]
	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym, raportem HTA	Bouberhan i wsp. 2020 [60]; Boussios i wsp. 2019 [61]; Mirza i wsp. 2020 [64], Le Saux i wsp. 2021 [65], Haddad i wsp. 2020 [66], Shoji i wsp. 2021 [67], Walsh i wsp. 2020 [68], Arora i wsp. 2021 [69]
Badania wykluczone z wyszukiwania dia interwencji wnioskowanej – olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem		
P (populacja)		-
I (interwencja)	**Badanie pierwotne, w którym zastosowano niezgodny z analizowanym wskazaniem schemat stosowania olaparybu – lek podawano poza fazą podtrzymującą również we wcześniejszej fazie indukcji remisji.**	Cadoo i wsp. 2020 [56]; Konner i wsp. 2017 [57]; NCT02121990 [58]
C (komparator)		-
O (punkty końcowe)	**Abstrakt konferencyjny do badania PAOLA-1, w którym przedstawiono wyniki dla wyodrębnionej subpopulacji Japończyków, którzy stanowią mało reprezentatywną grupę w odniesieniu do populacji Europejczyków**	Fujiwara i wsp. 2020 [70]
	Abstrakt konferencyjny do badania PAOLA-1, w którym przedstawiono jedynie informacje dotyczące metodologii przeprowadzenia badania (informacje te są dostępne w publikacji pełnotekstowej badania PAOLA-1)	Ray-Coquard i wsp. 2017 [71]; Ray-Coquard i wsp. 2016 [72]; Harter i wsp. 2019 [76]
	Abstrakt konferencyjny do badania PAOLA-1, w którym nie przedstawiono żadnych dodatkowych liczbowych wyników z zakresu efektywności analizowanej interwencji względem publikacji pełnotekstowej do badania PAOLA-1	De Gregorio i wsp. 2020 [75]
	Abstrakt konferencyjny do badania PAOLA-1, w którym przedstawiono informacje dotyczące charakterystyki włączonych pacjentów (informacje te są dostępne w publikacji pełnotekstowej badania PAOLA-1)	Callens i wsp. 2017 [73]
	Publikacja pełnotekstowa do badania PAOLA-1, w której oceniano nieodpowiednie punkty końcowe; brak danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa	Callens i wsp. 2021 [74]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS		Referencje
S (rodzaj badania)		-
[redacted]		
P (populacja)	**Dodatkowe referencje do badania SOLO1– nieodpowiednia populacja – jedynie pacjentki z mutacjami BRCA1/2, brak danych dotyczących bezpieczeństwa i/lub ocena trzeciorzędowych, nieistotnych punktów końcowych i/lub referencje (abstrakty konferencyjne), w których nie przedstawiono istotnych, dodatkowych liczbowych wyników z zakresu bezpieczeństwa względem publikacji pełnotekstowej i/lub zawierające dane z subpopulacji azjatyckiej (niereprezentatywnej w odniesieniu do populacji europejskiej/polskiej/osób rasy białej)**	Moore i wsp. 2018 [77], Friedlander i wsp. 2018 [78], Friedlander i wsp. 2021 [79], DiSilvestro i wsp. 2020 [80], Colombo i wsp. 2020 [81], Wu i wsp. 2021 [82], Friedlander i wsp. 2019 [83], Friedlander i wsp. 2019 [84], Wu i wsp. 2019 [85], Oaknin i wsp. 2019 [86], Wu i wsp. 2019 [87], Mathews i wsp. 2019 [88], Friedlander i wsp. 2018 [89], Moore i wsp. 2019 [90], Mathews i wsp. 2019 [91], Gourley i wsp. 2019 [92], Friedlander i wsp. 2019 [93], Friedlander i wsp. 2019 [94]
	Nieodpowiednia populacja – pacjenci z rakiem nawrotowym, zaawansowanym/nawrotowym i/lub brak informacji o linii lecznia i/lub pacjentki tylko z mutacjai BRCA1/2	Pujade-Lauraine i wsp. 2017 [96], Kohut i wsp. 2018 [97], Gallardo-Rincon i wsp. 2019 [98], Martinez-Bueno i wsp. 2017 [99], Lheureux i wsp. 2017 [100], Lhereux i wsp. 2015 [101], Van der Noll i wsp. 2015 [95]
I (interwencja)		-
C (komparator)		-
O (punkty końcowe)		-
S (rodzaj badania		-
Badania wykluczone, z wyszukiwania pod kątem przeprowadzenia porównania pośredniego/zestawienia wyników dla komparatorów		
P (populacja)	**Nieodpowiednia populacja – pacjenci z rakiem nawrotowym, zaawansowanym/nawrotowym**	Coleman i wsp. 2017 [136], Westin i wsp. 2020 [185]
	Brak danych na temat mutacji HRD/HRR	Vasey i wsp. 2004 [184]
I (interwencja	**NOGGO Ov-42/MAMOC - Brak danych na temat dawkowania bewacyzumabu, badanie w toku, w abstrakcie opis jedynie metodyki badania**	Braicu i wsp. 2020 [127]
	Nieodpowiednie dawkowanie bewacyzumabu (15 mg/kg), brak możliwości wykorzystania do porównania pośredniego	Garcia i wsp. 2019 [130], Garcia 2015 [131], Gore i wsp. 2019 [132], Moore i wsp. 2020 [133], Walker i wsp. 2019 [135], Krasner i wsp. 2019 [138], Walker i wsp. 2016 [144], Daniele i wsp. 2017 [149], Koole i wsp. 2020 [150], Moore i wsp. 2020 [151], Fleming i wsp. 2017 [152]
	Nieodpowiednie dawkowanie bewacyzumabu (5 lub 10 mg/kg) lub brak informacji o dawkowaniu bewacyzumabu	Du i wsp. 2017 [134], Campos i wsp. 2011 [147]
	Bewacyzumab stosowany neoadjuwantowo u wszystkich pacjentek	Ghazi i wsp. 2018 [139], Rouzier i wsp. 2017 [140]
C (komparator)		-

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS		Referencje
O (punkty końcowe)	**Nieodpowiednie porównanie, dawkowanie bewacyzumabu 7,5 mg i 15 mg (w referencji brak wyników w podgrupach wyodrębnionych ze względu na dawkowanie bewacyzumabu), badanie dopiero częściowo opublikowane**	NCT03602859 [142], Hardy-Bessard i wsp. 2019 [143],
	Dodatkowe referencje do badania PRIMA– (abstrakty konferencyjne), w których nie przedstawiono istotnych, dodatkowych liczbowych wyników z zakresu wskaźników przeżycia/bezpieczeństwa względem publikacji pełnotekstowej i/lub danych w podgrupach pacjentów z HRD [redacted]	Freyer i wsp. 2020 [167], Monk i wsp. 2020 [168], Gonzalez-Martin i wsp. 2016 [169], Gonzalez-Martin i wsp. 2017 [170], Gonzalez-Martin i wsp. 2019 [171], Han i wsp. 2020 [172], Gonzalez-Martin i wsp. 2017 [173], Gonzalez-Martin i wsp. 2018 [174], Monk i wsp. 2019 [175]
S (rodzaj badania)	**Badanie ICON7 – nieodpowiedni projekt badania – nieodpowiedni moment randomizacji, brak danych w subpopulacji z HRD/HRR, brak możliwości wykorzystania do porównania pośredniego, czy zestawienia wyników**	Park i wsp. 2017 [102], Perren i wsp. 2011 [103], Martin i wsp. 2019 [104], Oza i wp. 2015 [105], Embelton i wsp. 2015 [106], Kommos i wsp. 2017 [107], Zhou i wsp. 2016 [108], Oza i wsp. 2013 [109], Kristensen i wsp. 2011 [110], Pujade-Lauraine i wsp. 2013 [111], Perren i wsp. 2010 [112], Backen i wsp. 2014 [113], Mazur i wsp. 2006 [114], Oza i wsp. 2013 [115], Halvorsen i wsp. 2017 [116], Jayson i wsp. 2014 [117], Jayson i wsp. 2015 [118], Kommos i wsp. 2018 [119], Kommos i wsp. 2018 [120], Kommos i wsp. 2018 [121], Kommos i wsp. 2018 [122], Stark i wsp. 2013 [123], Oza i wsp. 2015 [124], Embelton i wsp. 2015 [125], Cook i wsp. 2017 [126]
	Badanie GOG-0218 – nieodpowiedni projekt badania – nieodpowiedni moment randomizacji, brak możliwości wykorzystania do porównania pośredniego czy zestawienia wyników	Secord i wsp. 2020 [153], Burger i wsp. 2011 [154], Tewari i wsp. 2019 [155], Norquist i wsp. 2018 [156], Slaughter i wsp. 2019 [157], Tewari i wsp. 2016 [158], Eskander i wsp. 2018 [159], Bais i wsp. 2017 [160], Stehman i wsp. 2012 [161], Duska i wsp. 2015 [162], Burger i wsp. 2014 [163], Burger i wsp. 2013 [164], Monk i wsp. 2013 [165], Norquist i wsp. 2016 [166]
	Badanie nierandomizowane	Ricci i wsp. 2016 [128], Ngu i wsp. 2017 [129], Hall i wsp. 2019 [137], Chan i wsp. [141], Bell-McGuinn i wsp. 2015 [145], Mustea i wsp. 2015 [146], Mukhopadhyay i wsp. 2012 [188], Goncalves i wsp. 2006 [189]
	Badanie w toku (brak danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa)/ brak wyników, abstrakty jedynie z projektem badania	NCT01081262 [148], Coleman i wsp. 2020 [191], Fujirawa i wsp. 2019 [192], Vergote i wsp. 2019 [193], Westin i wsp. 2020 [194]
	Nieodpowiedni projekt badania uniemożliwiający wykonanie porównania pośredniego/wiarygodnego zestawienia wyników dla ramienia, w którym stosowano chemioterapię+obserwację	Lesnock i wsp. 2013 [179], Lesnock i wsp. 2010 [180], Gordon i wsp. 2011 [181], Gordon i wsp. 2009 [182], Gordon i wsp. 2008 [183], Coleman i wsp. 2019 [186], Ledermann i wsp.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej zgodnie ze schematem PICOS		Referencje
		2020 [187], Westin i wsp. 2019 [190], Swisher i wsp. 2020 [195]
Inne przyczyny	**Badanie VITAL - w jednym z ramion w badaniu stosowana chemioterapia+obserwacja, subpopulacja pajentów jedynie z *BRCA*1/2 [brak danych w populacji ogólnej z HRD], bardzo mała liczba pacjentów z tymi mutacjami w grupie badanej i kontrolnej (7 i 17) utrudniająca wiarygodne porównanie wyników, brak danych na temat konkretnie stosowanych pochodnych platyny i taksanu; w drugiej publikacji dostępne dane jedynie w nieodpowiedniej subpopulacji tj. HRD proficient (a nie HRD deficient)**	Rocconi i wsp. 2020 [176], Rocconi i wsp. 2021 [177]
	W badaniu tylko 5 pacjentów mutacje patogenne/prawdopodobnie patogenne w genach związanych z HRD (ATM, PTEN) innych niż *BRCA1/2* (1 w grupie badanej i 4 w kontrolnej), nie obliczano wartości GIS **Wyniki przeżycia podane w suplemencie zbiorczo dla pacjentów z mutacjami *BRCA*/HRD (łącznie tylko 10 chorych w całym badaniu miało takie mutacje, skrajnie niska liczba pacjentów, w tym 2 w grupie badanej)**	Lai i wsp. 2020 [178]

15.3. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) została szczegółowo przedstawiona w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. Spółka komandytowa [201].

15.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. *CRITICAL APPRAISAL*) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 88. Charakterystyka badań klinicznych z randomizacją dotyczących zastosowania w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z HRD, z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano obiektywną odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny i bewacyzumabie) a także randomizowanych badań klinicznych dla komparatorów.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
PAOLA-1 [1]-[14]	Badanie wieloośrodkowe (ośrodki w Austrii, Belgii, Danii, Finlandii, Francji, Niemczech, Włoszech, Monako, Hiszpanii, Szwecji i Japonii), randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, typu IIA^ (*superiority*). Badanie opublikowane. Czas trwania badania maj 2015 – czerwiec 2022 (badanie w toku). Czas trwania randomizacji w przypadku badania dla danych przedstawionych w publikacji	Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (FIGO IIIB-IV), rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową lub NED) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą na pochodnych platyny, taksanie i bewacyzumabie. <u>Grupa badana:</u> olaparyb (tabletki) + bewacyzumab, N=537. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo + bewacyzumab, N=269. Schemat leczenia:	Okres leczenia podtrzymującego olaparybem lub placebo wynosił 24 miesiące lub do momentu wystąpienia progresji choroby (zgodnie z oceną przeprowadzoną przez badaczy na podstawie zmodyfikowanych kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST), wersja 1.1) lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności terapii, w zależności od tego, co wystąpiło wcześniej, o ile	Jeszcze przed rozpoczęciem leczenia, po dwie osoby z każdej grupy wycofały się z udziału w badaniu. W momencie odcięcia danych w marcu 2019 leczenie przerwało (w większości z powodu progresji choroby): - grupa badana: 331 (61,9%) osób; - grupa kontrolna: 194 (72,7%) osób. Z okresu obserwacji	-przeżycie wolne od progresji [pierwszorzędowy punkt końcowy], -przeżycie całkowite, - czas do wystąpienia najwcześniejszej progresji, - czas od randomizacji do najwcześniejszej daty rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego po przerwaniu leczenia badanym lekiem lub zgonu (TFST), - czas do wystąpienia drugiej progresji choroby (PFS2), - czas od randomizacji do daty rozpoczęcia drugiego leczenia przeciwnowotworowego po przerwaniu leczenia	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥18 lat, - podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu i możliwość przestrzegania zaleceń leczenia, - pacjentki z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika (stopień IIIB, IIIC lub IV według FIGO), pierwotnym rakiem otrzewnej i / lub rakiem jajowodu, - rak potwierdzony histologicznie jako (a) rak surowiczy o wysokim stopniu złośliwości lub (b) rak endometrialny o wysokim stopniu złośliwości lub (c) inny nabłonkowy, nieśluzowy rak jajnika u pacjentek z obecnością mutacji *BRCA*1 lub 2, - pacjentki z historią występowania zlokalizowanego nowotworu zdiagnozowanego w ciągu ostatnich 5 lat pod warunkiem ukończenia systemowej terapii adjuwantowej przed randomizacją i bez nawrotów i przerzutów, - pacjentki z pierwotnym potrójnie ujemnym rakiem piersi w wywiadzie pod warunkiem, że ukończyły ostateczną terapię przeciwnowotworową ponad trzy lata

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	pełnotekstowej: lipiec 2015-wrzesień 2017, dana odcięcia danych: marzec 2019. Sponsor: AstraZeneca, Merck. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.	<u>Grupa badana:</u> olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg/ 2x dobę + bewacyzumab 15 mg/kg co 3 tygodnie (dożylnie, do 15 miesięcy); <u>Gruka kontrolna:</u> placebo 2x dobę + bewacyzumab 15 mg/kg co 3 tygodnie (dożylnie, do 15 miesięcy).	pacjent odnosił korzyści z leczenia i nie wystąpiły u niego żadne inne kryteria kwalifikujące do przerwania leczenia. Leczenie podtrzymujące bewacyzumabem stosowano przez maksymalnie 15 miesięcy (z uwzględnieniem okresu przed randomizacją). <u>Mediana czasu leczenia wyniosła:</u> -grupa badana: 17,3 miesiąca (zakres od 0,0 do 33,0) -grupa kontrolna: 15,6 miesiąca (zakres od 0,1 do 26,2). <u>Mediana czasu trwania leczenia bewacyzumabem od momentu</u>	utracono tylko jedną osobę z grupy badanej.	badanym lekiem lub zgonu (TSST), -jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL), -profil bezpieczeństwa.	wcześniej, bez nawrotów o objawów raka piersi przed rozpoczęciem badanego leczenia, - ukończenie schematu chemioterapii z platyną i taksanem przed randomizacją do badania (składającej się z minimum 6 i maksymalnie 9 cykli leczenia; jeśli terapia oparta na pochodnych platyny i została przerwana wcześniej z powodu toksyczności niehematologicznej związanej ze stosowanym leczeniem, pacjenci musieli otrzymać co najmniej 4 cykle chemioterapii; dopuszczalna była dożylna, dootrzewnowa lub neoadjuwantowa chemioterapia na bazie platyny; w przypadku terapii cotygodniowej za jeden cykl uznawano trzy tygodnie, cytoredukcja odroczona była dozwolona), - otrzymanie co najmniej 3 cykli bewacyzumabu (15 mg / kg co trzy tygodnie) w połączeniu z ostatnimi 3 cyklami chemioterapii opartej na związkach platyny, -u pacjentek po odroczonej cytoredukcji konieczne było podanie co najmniej 2 cykli bewacyzumabu (15 mg / kg co trzy tygodnie) w połączeniu z ostatnimi trzema cyklami chemioterapii opartej na platynie, -brak objawów choroby, częściowa lub całkowita odpowiedź na leczenie I rzutu, - brak klinicznych objawów progresji choroby podczas leczenia I rzutu i przed randomizacją do badania, - pacjentki poddane randomizacji do badania co najmniej 3 tygodnie i nie później niż 9 tygodni po ostatniej dawce chemioterapii, - wszystkie główne objawy toksyczności po poprzedniej chemioterapii musiały ustąpić lub

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
			randomizacji wynosiła: - w grupie badanej: 11,0 miesięcy (zakres od 0,7 do 21,4), - w grupie kontrolnej: 10,6 miesiąca (zakres od 0,7 do 17,1). Mediana czasu trwania okresu obserwacji (w momencie odcięcia zbierania danych w marcu 2019 roku): - w grupie badanej: 22,7 miesiąca; - w grupie kontrolnej: 24,0 miesiące.			zredukować nasilenie do co najmniej stopnia 1 wg CTCAE (z wyjątkiem łysienia i neuropatii obwodowej), -pacjentki z prawidłową czynnością narządów i szpiku kostnego (hemoglobina ≥ 10,0 g/dl; bezwzględna liczba neutrofili ≥1,5 x 10^9/l; liczba płytek krwi> 100 x 10^9/l; bilirubina całkowita ≤1,5 x górna granica normy (GGN); AspAT / ALT ≤2,5 x GGN, chyba że przerzuty do wątroby były obecne, wtedy AspAT / ALT ≤5 x GGN; kreatynina w surowicy ≤1,25 x GGN, a klirens kreatyniny> 50 ml/min; pacjenci nie powinni otrzymywać leków przeciwzakrzepowych oraz INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany) ≤1,5 i czas kaolinowo-kefalinowy (APTT) ≤1,5 x GGN; stosowanie pełnej dawki antykoagulantów było dozwolone, jeśli INR lub APTT mieściło się w granicach terapeutycznych, jeśli pacjent przyjmował doustne leki przeciwzakrzepowe, dawka musiała być stabilna przez co najmniej dwa tygodnie w momencie randomizacji; wynik testu paskowego moczu pod kątem białkomoczu <2+; jeśli wartość wskaźnika paskowego moczu wynosiła ≥ 2, dobowa zbiórka moczu musiała wykazywać <1 g białka w ciągu 24 godzin; prawidłowe ciśnienie tętnicze lub odpowiednio leczone i kontrolowane nadciśnienie (skurczowe ciśnienie ≤140 mmHg i / lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≤90 mmHg), - stan sprawności ECOG 0 do 1, - próbka materiału pobranego z guza będącego pierwotną zmianą musiała być

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						dostępna do centralnego badania pod kątem występowania mutacji *BRCA*, a wynik testu musiał być dostępny do przeprowadzenia stratyfikacji, - pacjentki po menopauzie, a w przypadku kobiet w wieku rozrodczym udowodnione postępowanie uniemożliwiające zajście w ciążę przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. <u>Kryteria wykluczenia</u> - pacjenci z guzami jajnika, jajowodu lub otrzewnej (guzy zarodkowe) pochodzenia nienabłonkowego, - pacjenci z guzami jajnika o niskim potencjale złośliwości (np. guzami granicznymi) lub rakiem śluzowym, - pacjentki z synchronicznym pierwotnym rakiem endometrium, chyba że rak był w stadium zaawansowania <II oraz pacjentka była w wieku poniżej 60 lat w momencie rozpoznania raka endometrium w stadium I lub II stopnia 1A lub 1B, lub raka endometrium w stadium III stopnia 1A LUB w wieku ≥60 lat w momencie rozpoznania raka endometrium z gruczolakorakiem endometrioidalnym w stadium I lub II w stopniu 1A, - pacjentki z gruczolakorakiem surowiczym lub jasnokomórkowym lub rakowiako-mięsakiem endometrium, - pacjenci z innym nowotworem złośliwym stwierdzonym w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem: odpowiednio leczonego raka skóry innego niż czerniak, leczonego raka szyjki

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						macicy *in situ* oraz raka przewodowego *in situ*, - pacjentki z historią zespołu mielodysplastycznego / ostrej białaczki szpikowej, - pacjentki, u których w co najmniej jednym cyklu wystąpiło opóźnienie w dawkowaniu wynoszące> 2 tygodni w trakcie chemioterapii I rzutu, z powodu przedłużonej regeneracji hematologicznej, - pacjentki, które otrzymały radioterapię w ciągu 6 tygodni przed badanym leczeniem, - poważna operacja w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia badanego leczenia, a pacjenci musieli wrócić co zdrowia po wykonanej jakiejkolwiek poważnej operacji, - wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego, - jakiekolwiek wcześniejsze leczenie PARPi, w tym olaparybem, - podawanie jednocześnie innych leków chemioterapeutycznych, innych terapii przeciwnowotworowych lub hormonalnej terapii przeciwnowotworowej lub jednoczesnej radioterapii w badanym okresie leczenia (dozwolone było stosowanie hormonalnej terapii zastępczej i steroidowych leków przeciwwymiotnych), - aktualne lub niedawne (w ciągu 10 dni przed randomizacją) przewlekłe stosowanie aspiryny> 325 mg / dobę, - jednoczesne stosowanie znanych silnych inhibitorów cytochromu p450 (CYP) 3A4, takich jak ketokonazol, itrakonazol, rytonawir,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						indynawir, sakwinawir, telitromycyna, klarytromycyna i nelfinawir, - przełom nadciśnieniowy w wywiadzie (stopień 4 wg CTCAE) lub encefalopatia nadciśnieniowa w wywiadzie, -istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa, w tym: zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa w ciągu ≤6 miesięcy od randomizacji; zastoinowa niewydolność serca ≥ 2. Stopnia wg NYHA, słabo kontrolowana arytmia serca pomimo stosowania leków (kwalifikowali się pacjenci z migotaniem przedsionków kontrolowanym częstością) lub jakiekolwiek klinicznie istotne nieprawidłowości w EKG spoczynkowym; choroba naczyń obwodowych w stopniu ≥3, - pacjenci, którzy doświadczyli incydentu naczyniowo-mózgowego, przemijającego napadu niedokrwiennego lub krwotoku podpajęczynówkowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, - historia lub dowody występowania zaburzenia krwotocznego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją, - dowody na występowanie skazy krwotocznej lub znacznej koagulopatii (przy braku koagulacji), - występowanie w przeszłości lub kliniczne podejrzenie przerzutów do mózgu lub ucisku rdzenia kręgowego. CT / MRI mózgu było obowiązkowe w przypadku podejrzenia przerzutów do mózgu, a MRI kręgosłupa było obowiązkowe w przypadku podejrzenia ucisku na rdzeń kręgowy, skany przeprowadzono w ciągu 4 tygodni od randomizacji,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						- występowanie w przeszłości lub dowody uzyskane na podstawie badania neurologicznego wskazujące na występowanie chorób ośrodkowego układu nerwowego, chyba że są odpowiednio leczone standardową terapią medyczną, - znaczące urazy w ciągu 4 tygodni przed randomizacją, -nie gojąca się rana, czynny wrzód lub złamanie kości. Pacjenci z ranami gojącymi się wtórnie, bez oznak rozejścia się lub infekcji, kwalifikowali się, ale wymagali badania ran co 3 tygodnie, - występowanie w wywiadzie przetoki brzusznej lub perforacji przewodu pokarmowego lub czynnego krwawienia z przewodu pokarmowego związanego z leczeniem VEGF w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką analizowanej interwencji, - aktualna, klinicznie istotna niedrożność jelit, w tym choroba podokluzyjna, związana z chorobą podstawową, - objawy wskazujące na obecność wolnego powietrza w jamie brzusznej niewyjaśnione paracentezą lub niedawnym zabiegiem chirurgicznym, - objawy wskazujące na występowanie jakiejkolwiek innej choroby, dysfunkcji metabolicznej, wynik badania fizykalnego lub wynik laboratoryjny dający uzasadnione podejrzenie choroby lub stanu, który stanowi przeciwwskazanie do stosowania analizowanej interwencji lub naraża pacjenta na wysokie ryzyko powikłań związanych z leczeniem,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						- kobiety w ciąży lub karmiące piersią, - udział w innym badaniu klinicznym dotyczącym analizowanej interwencji, podczas cyklu chemioterapii mającego miejsce bezpośrednio przed randomizacją, - pacjenci, którzy nie byli w stanie połknąć doustnie podawanych leków oraz pacjenci z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, które mogą wpływać na wchłanianie badanego leku, -pacjenci ze stwierdzoną nadwrażliwością na olaparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu, - pacjenci z obniżoną odpornością.
PRIMA [15]-[18]	Badanie III fazy, wieloośrodkowe (181 ośrodków klinicznych w 20 krajach), randomizowane, podwójnie zaślepione, typu IIA^ (*superiority*). Badanie opublikowane. Czas trwania badania: od lipca 2016 do maja 2019 (wstępna analiza przeżycia). Czas trwania rekrutacji do badania/randomizacji: od lipca 2016 do czerwca 2018.	Pacjentki z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej (stopień III do IV wg FIGO), wcześniej nieleczone, z odpowiedzią na chemioterapię opartą o związki platyny [w tym subpopulacja pacjentek z zaburzeniami procesu naprawy drogą rekombinacji homologicznej; HRR oraz subpopulacja pacjentek z chorobą w stadium III wg FIGO i brakiem widocznych zmian resztkowych po odroczonej cytoredukcji].	Okres leczenia: do 36 cykli terapii podtrzymującej lub do wystąpienia progresji choroby. Mediana okresu obserwacji: w referencji [15] wyniosła 13,8 miesiąca.	W momencie odcięcia danych w maju 2019 roku w publikacji głównej [15], w populacji ogólnej leczenie przerwało: - w grupie badanej: 63,0% pacjentek, głównie z powodu progresji choroby (44,8%) czy z powodu zdarzeń niepożądanych (11,9%); - w grupie kontrolnej: 65,9%	- przeżycie wolne od progresji [pierwszorzędowy punkt końcowy], - przeżycie całkowite, - odpowiedź na leczenie, - czas do pierwszej kolejnej terapii, - czas do wystąpienia drugiej progresji choroby, - farmakokinetyka, - jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL), - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia (główne):</u> - zdolność do rozumienia procedur związanych z uczestnictwem w badaniu i pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu, - wiek ≥18 roku życia, - histologicznie potwierdzony surowiczy lub endometrialny rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*) w stopniu zaawansowania III lub IV wg FIGO; pacjenci w stadium III, którzy przeszli operację cytoredukcyjną, musieli mieć chorobę resztkową, chyba że przeszli terapię neoadjuwantową, - pacjentki po co najmniej 4 cyklach chemioterapii opartej na związkach platyny (np. karboplatynie, oksaliplatynie lub cisplatynie); dopuszczalna operacja odroczona lub chemioterapia dootrzewnowa;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sponsor: GlaxoSmithKline. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.	<u>Grupa badana:</u> niraparyb, N=487. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=246. Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> w ciągu 12 tygodni po uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny pacjentki stosowały niraparyb (doustnie) w ramach leczenia podtrzymującego, w stałej dawce 300 mg/1x dobę; w 28-dniowych cyklach przez 36 miesięcy lub wystąpienia progresji choroby. Po zmianie protokołu stosowano dawkę zindywidualizowaną tj. początkowo 200 mg/1x dobę u pacjentek o masie ciała poniżej 77 kg, z liczba płytek krwi poniżej 150 000/mm^3 lub spełniające oba powyższe warunki. <u>Grupa kontrolna:</u> w ciągu 12 tygodni po uzyskaniu całkowitej lub częściowej		pacjentek, głównie z powodu progresji choroby (65,9%), czy z powodu zdarzeń niepożądanych (2,0%). Nie podano informacji na temat utraty pacjentów z okresu obserwacji (prawdopodobnie nie utracono żadnego).		- całkowita lub częściowa (brak mierzalnych zmian >2 cm) odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, zgodnie z kryteriami RECIST, poziom CA-125 w prawidłowym zakresie, albo obniżenie poziomu CA-125 o ponad 90% podczas terapii pierwszego rzutu, ze stabilizacją przez co najmniej 7 dni (tj. brak wzrostu >15%), - zgoda na testowanie pod względem HRD - pacjentki z guzem HRD-dodatnim, zdefiniowanym przez obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji genu *BRCA* lub wynik HRD ≥42; wynik badania HRD powinien być dostępny przed randomizacją. Próbka guza może zostać przekazana do badania HRD przed badaniem przesiewowym, jeśli wydaje się, że pacjent spełnia inne wymagania kwalifikacyjne. Aby ułatwić wczesne testowanie, osobny formularz świadomej zgody (ICF) przeznaczony dla testów HRD był dostępny do podpisania przed wykonaniem testu; po zmianie protokołu badanie włączano pacjentki bez względu na status mutacji HRD, - ujemny wynik testu ciążowego (z surowicy, na obecność ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej) w przypadku pacjentek w wieku rozrodczym, w ciągu 72 godzin przed otrzymaniem pierwszej dawki przydzielonej terapii - pacjentki po menopauzie, bez miesiączki przez > 1 rok, poddane sterylizacji chirurgicznej, gotowe do stosowania odpowiedniej antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży lub wyrażające zgodę na

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		odpowiedzi na chemioterapię opartą na związkach platyny pacjentki stosowały placebo imitujące niraparyb.				powstrzymanie się od czynności, które mogą spowodować ciążę, od momentu rejestracji do 3 miesięcy po podaniu ostatniej dawki badanego leku, - stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG, - odpowiednia funkcja szpiku kostnego, nerek, wątroby. <u>Kryteria wykluczenia (główne):</u> - ciąża, karmienie piersią lub spodziewane poczęcie dziecka podczas otrzymywania badanego leku i przez 3 miesiące po ostatniej dawce badanego leku, - znana wrażliwość na niraparyb lub substancje pomocnicze, - uczestniczenie jednocześnie w innym badaniu klinicznym dotyczącym niraparybu lub innej terapii eksperymentalnej, - wcześniejsza terapia inhibitorem PARP lub uczestniczenie w badaniu, w którym w którejkolwiek z grup stosowano znany inhibitor PARP, - stosowanie terapii eksperymentalnej w ciągu 4 tygodni lub w odstępie czasu krótszym od co najmniej 5 okresów półtrwania leku eksperymentalnego, w zależności, który z tych okresów jest dłuższy, przed pierwszym zaplanowanym podaniem terapii w ramach badania, - znana, utrzymująca się przez >4 tygodnie toksyczność hematologiczna ≥3 stopnia lub zmęczenie po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym, - stwierdzenie w przeszłości zespołu mielodysplastycznego lub wyników badań

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						cytogenetycznych przed leczeniem, które wskazują na zagrożenie wystąpieniem zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej; - brak choroby resztkowej po cytoredukcji.
SOLO1 [26]-[29]	Badanie eksperymentalne, III fazy, wieloośrodkowe (w 15 państwach), z randomizacją (randomizacja centralna, blokowa, ze stratyfikacją) i podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi, typu IIA^ (*superiority*). Badanie opublikowane. Czas trwania badania (randomizacji): IX 2013 - III 2015. Sponsor: AstraZeneca, Merck. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.	Dorosłe pacjentki z nowo-zdiagnozowanym, zaawansowanym, surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. <u>Grupa badana:</u> olaparyb - TABLETKI, N=260. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=131. Schemat leczenia: <u>Grupa badana:</u> olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg/ 2x dobę. <u>Gruka kontrolna:</u> Placebo 2x dobę.	<u>Okres leczenia:</u> do momentu potwierdzonej przez badacza obiektywnej progresji choroby na podstawie wyników badań obrazowych, wskazującej na brak korzyści ze stosowanego leczenia. W przypadku pacjentów z brakiem ognisk chorobowych po 2 latach zakończano leczenie, natomiast u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie po 2 latach pozwolono na kontynuowanie przydzielonego leczenia (w	1 chora z grupy kontrolnej wycofała się z badania przed rozpoczęciem leczenia. Grupa badana: 124 chore nie ukończyły 2-letniego okresu leczenia (przy czym żadna z pacjentek nie została utracona z okresu obserwacji). Grupa kontrolna: 94 chore nie ukończyły 2-letniego okresu leczenia (w tym 1 pacjentka została utracona z okresu obserwacji).	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w ocenie badacza, - czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w centralnej ocenie przez niezależny komitet (w sposób zamaskowany) - w ramach analizy wrażliwości, - inne analizy wrażliwości w ocenie PFS. <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> - czas przeżycia do drugiej progresji (PFS2), - czas przeżycia do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub śmierci, - czas przeżycia do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub śmierci,	<u>Kryteria włączenia</u>: - wiek ≥18 lat, - nowo zdiagnozowany, histologicznie potwierdzony zaawansowany (stadium III lub IV według *International Federation of Gynecology and Obstetrics*; FIGO), surowiczy lub endometrialny rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej (lub ich kombinacja), - wcześniejsza chemioterapia 1. linii oparta na pochodnych platyny (6-9 cykli; bez bewacyzumabu), w czasie której uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, - potwierdzenie patogennej lub potencjalnie patogennej germinalnej lub somatycznej mutacji w *BRCA1/2*, - próba chirurgicznego usunięcia części guza w stadium III, - biopsja lub/i chirurgiczne usunięcie części guza w stadium IV nowotworu, - stężenie antygenu CA-125 przed rozpoczęciem leczenia poniżej górnej granicy normy, - randomizacja w okresie 8 tygodni od ostatniej dawki chemioterapii, - stopień sprawności ogólnej według ECOG: 0-1, - przewidywana długość życia ≥16 tygodni,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
			sposób zaślepiony). <u>Mediana czasu leczenia:</u> - grupa badana: 24,6 miesięcy (zakres: 0,0; 52,0); - grupa kontrolna: 13,9 miesięcy (zakres: 0,2; 45,6). <u>Mediana okresu obserwacji:</u> Publikacja główna [1] (dane zbierane do maja 2018 r.) - grupa badana: 40,7 miesięcy (IQR: 34,9; 42,9); - grupa kontrolna: 41,2 miesięcy (IQR: 32,2; 41,6). Abstrakty konferencyjne: (dane zbierane do marca 2020 r.): - grupa badana: mediana 4,8 roku;		- czas przeżycia całkowitego (OS), - jakość życia warunkowana stanem zdrowia, - profil bezpieczeństwa.	- prawidłowa funkcja narządów oraz szpiku kostnego w czasie 28 dni przed rozpoczęciem leczenia, określona na podstawie: stężenia hemoglobiny, bezwzględnej liczby neutrofilów, liczby płytek krwi, stężenia bilirubiny oraz aktywności aminotransferaz wątrobowych lub stężenia kreatyniny w surowicy krwi, - stan po menopauzie lub negatywny wynik testu ciążowego w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, - świadoma zgoda na udział w badaniu i zdolność do przestrzegania zaleceń dotyczących terapii i innych zasad określonych w protokole leczenia, - dostępność próbki pierwotnej zmiany nowotworowej do oceny centralnej. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - planowany lub aktywny udział w innym badaniu klinicznym, - wcześniejsze stosowanie inhibitorów PARP, w tym olaparybu, - mutacje *BRCA1/2* określone jako niepatogenne, - wczesne stadium raka (I, IIA, IIB, lub IIC według FIGO), - stabilizacja choroby lub progresywna choroba potwierdzona na wizycie kontrolnej po leczeniu lub kliniczne objawy progresji choroby w czasie zakończenia chemioterapii 1. linii, - wcześniejsze leczenie wczesnych stadiów raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
			- grupa kontrolna: mediana 5 lat.			- wcześniejsza chemioterapia z powodu guzów w obrębie brzucha lub miednicy, - drenaż wodobrzusza w czasie finalnych 2 cykli ostatniego schematu chemioterapii przed rozpoczęciem badania, - inne nowotwory rozpoznane w czasie ostatnich 5 lat (z wyjątkami), - wydłużenie odcinka QT w spoczynkowym badaniu elektrokardiograficznym lub rodzinne obciążenie zespołem długiego odcinka QT, - chemioterapia systemowa lub radioterapia (za wyjątkiem postępowania paliatywnego) w czasie 3 tygodni przed rozpoczęciem badania, - objawowe, źle kontrolowane przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego, - duże zabiegi chirurgiczne w czasie ostatnich 2 tygodni, - konieczność stosowania silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4, - przetrwała toksyczność po ostatniej chemioterapii (za wyjątkiem utraty włosów), - rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej, - stan immunosupresji, w tym zakażenie wirusem HIV, - aktywna infekcja wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, - brak możliwości połykania tabletek lub choroby układu pokarmowego upośledzające wchłanianie, - zła kondycja fizyczna wynikająca z ciężkich, nieodpowiednio kontrolowanych schorzeń o charakterze ogólnoustrojowym, innych niż nowotwór lub aktywne, niekontrolowane infekcje,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						- karmienie piersią, - znana nadwrażliwość na olaparyb lub substancje pomocnicze; - allogeniczny przeszczep szpiku kostnego, - pełna transfuzja krwi w czasie 120 dni przed włączeniem do badania.

^ Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996. ALT-aminotrasferaza alaninowa; APTT - czas kaolinowo-kefalinowy; AST - aminotransferaza asparaginianowa; BP-ciśnienie krwi; CT-tomografia komputerowa; CYP-cytochrom; ECG-elektrokardiogram; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany; MRI-rezonans magentyczny; PARPi-inhibitor polimerazy poli (ADP-rybozy); GGN-górna granica normy; VEGF-czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego; ECOG *(ang. Eastern Cooperative Oncology Group)* skala sprawności pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową; FIGO - *International Federation of Gynecology and Obstetrics.*

Tabela 89. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie PAOLA-1 [1], [3], [4], [12].

Cecha	Ogólna populacja pacjentów		Subpopulacja z obecnymi mutacjami genu *BRCA*		Subpopulacja z HRD-pozytywnym guzem, włączając pacjentki z mutacjami genu *BRCA*	
	Olaparyb + bewacyzumab (N=537)	Placebo + bewacyzumab (N=269)	Olaparyb + bewacyzumab (N=157)	Placebo + bewacyzumab (N=80)	Olaparyb + bewacyzumab (N=255)	Placebo + bewacyzumab (N=132)
Wiek, mediana, (zakres) - [lata]	61 (32–87)	60 (26–85)	57,0 (37,0–77,0)	56,0 (35,0–82,0)	58,0 (32,0–77,0)	58,0 (35,0–82,0)
Stopień sprawności chorych według ECOG †						
0, n (%)	378 (70,4%)	189 (70,3%)	115 (73%)	56 (70%)	190 (75%)	100 (76%)
1, n (%)	153 (28,5%)	76 (28,3%)	39 (25%)	23 (29%)	61 (24%)	21 (16%)
Brak danych, n (%)	6 (1,1%)	4 (1,5%)	3 (2%)	1 (1%)	4 (2%)	5 (1%)
Pierwotna lokalizacja nowotworu						
Jajnik, n (%)	456 (84,9%)	238 (88,5%)	135 (86%)	73 (91%)	217 (85%)	118 (89%)
Jajowód, n (%)	39 (7,3%)	11 (4,1%)	15 (10%)	2 (3%)	24 (9%)	5 (4%)
Otrzewna, n (%)	42 (7,8%)	20 (7,4%)	7 (4%)	5 (6%)	14 (5%)	9 (7%)
Typ histologiczny						
Surowiczy, n (%)	519 (96,6%)	253 (94,1%)	150 (96%)	75 (91%)	242 (95%)	124 (94%)
Endometrialny, n (%)	12 (2,2%)	8 (3,0%)	4 (3%)	3 (4%)	9 (4%)	4 (3%)
Mieszany §, **n (%)**	6 (1,2%)	8 (3,0%)	3 (2%)	2 (3%)	4 (2%)	4 (3%)
Mutacje genu *BRCA*						

Cecha	Ogólna populacja pacjentów		Subpopulacja z obecnymi mutacjami genu *BRCA*		Subpopulacja z HRD-pozytywnym guzem, włączając pacjentki z mutacjami genu *BRCA*	
	Olaparyb + bewacyzumab (N=537)	Placebo + bewacyzumab (N=269)	Olaparyb + bewacyzumab (N=157)	Placebo + bewacyzumab (N=80)	Olaparyb + bewacyzumab (N=255)	Placebo + bewacyzumab (N=132)
Obecność patogennych mutacji t*BRCA*m, n (%)	161 (30,0%)	80 (29,7%)	156 (99%)	78 (98%)	150 (59%)	65 (49%)
Brak mutacji, n (%)	376 (70,0%)	189 (70,3%)	1 (1%)	2 (3%)	105 (41%)	67 (51%)
Obecność patogennych mutacji genu *BRCA* (w oparciu o eCRF)						
Obecne patogenne mutacje genu *BRCA*, n (%)	157 (29%)	80 (30%)	157 (100%)	80 (100%)	147 (58%)	67 (51%)
***BRCA1*, n (%)**	111 (71%)	49 (61%)	111 (71%)	49 (61%)	103 (40%)	41 (31%)
***BRCA2*, n (%)**	45 (29%)	31 (39%)	45 (29%)	31 (39%)	43 (17%)	26 (20%)
***BRCA1* oraz *BRCA2*, n (%)**	1 (1%)	0	1 (1%)	0	1 (<1%)	0
Brak patogennych mutacji genu *BRCA*, n (%)	380 (71%)	189 (70%)	-		108 (42%)	65 (49%)
Mutacja genu *BRCA* „typu dzikiego", n (%)	354 (93%)	182 (96%)			104 (41%)	63 (48%)
Nieznany status mutacji genu *BRCA*, n (%)	26 (7%)	7 (4%)			4 (2%)	2 (2%)
Stadium zaawansowania według FIGO						
III, n (%)	378 (70,4%)	186 (69,1%)	113 (71%)	54 (68%)	182 (71%)	90 (68%)
IV, n (%)	159 (29,6%)	83 (30,9%)	44 (28%)	26 (33%)	73 (29%)	42 (32%)
Operacje cytoredukcyjne						
Zabieg cytoredukcji – ogółem, n (%)	499 (93%)	248 (92%)	152 (97%)	73 (91%)	245 (96%)	124 (94%)
Pozostała masa resztkowa po cytoredukcji (bez względu na rodzaj), n (%)	176/499 (35%)	88/248 (35%)	47 (31%)	21 (29%)	79 (32%)	43 (35%)
Brak makroskopowych resztek po cytoredukcji (bez względu na rodzaj), n (%)	323/499 (65%)	160/248 (65%)	105 (69%)	52 (71%)	166 (68%)	81 (65%)
Pierwotna operacja cytoredukcyjna, n (%)	271 (50,5%)	138 (51,3%)	87 (55%)	44 (55%)	145 (57%)	79 (60%)
Pozostała masa resztkowa po pierwotnej cytoredukcji, n (%)	111/271 (41,0%)	53/138 (38,4%)	32 (37%)	16 (36%)	55 (38%)	30 (38%)
Brak makroskopowych resztek po pierwotnej cytoredukcji, n (%)	160/271 (59,0%)	85/138 (61,6%)	55 (63%)	28 (64%)	90 (62%)	49 (62%)
Odroczona cytoredukcja, n (%)	228 (42,5%)	110 (40,9%)	65 (41%)	29 (36%)	100 (39%)	45 (34%)

Cecha	Ogólna populacja pacjentów		Subpopulacja z obecnymi mutacjami genu *BRCA*		Subpopulacja z HRD-pozytywnym guzem, włączając pacjentki z mutacjami genu *BRCA*	
	Olaparyb + bewacyzumab (N=537)	Placebo + bewacyzumab (N=269)	Olaparyb + bewacyzumab (N=157)	Placebo + bewacyzumab (N=80)	Olaparyb + bewacyzumab (N=255)	Placebo + bewacyzumab (N=132)
Pozostała masa resztkowa po odroczonej cytoredukcji, n (%)	65/228 (28,5%)	35/110 (31,8%)	15 (23%)	5 (17%)	24 (24%)	13 (29%)
Brak makroskopowych resztek po odroczonej cytoredukcji, n (%)	163/228 (71,5%)	75/110 (68,2%)	50 (77%)	24 (83%)	76 (76%)	32 (71%)
Brak zabiegu, n (%)	38 (7,1%)	21 (7,8%)	5 (3%)	7 (9%)	10 (4%)	8 (6%)
Odpowiedź na leczenie I rzutu w momencie screeningu do badania						
Brak objawów choroby z całkowitą resekcją w ramach pierwotnej cytoredukcji, n (%)	170 (32%)	86 (32%)	58 (39%)	28 (35%)	92 (36%)	48 (36%)
Brak objawów choroby lub całkowita odpowiedź na leczenie z całkowitą resekcją w ramach odroczonej cytoredukcji, n (%)	166 (31%)	84 (31%)	48 (31%)	27 (34%)	74 (29%)	38 (29%)
Brak objawów choroby lub całkowita odpowiedź na leczenie z niepełną resekcją lub brak operacji cytoredukcyjnej, n (%)	82 (15%)	40 (15%)	26 (17%)	12 (15%)	40 (16%)	20 (15%)
Częściowa odpowiedź na leczenie, n (%)	119 (22%)	59 (22%)	25 (16%)	13 (16%)	49 (19%)	26 (20%)
Grupa ryzyka nawrotu, n						
Wyższe ryzyko (ang. *high risk*)	74%		109	155	177	89
Niższe ryzyko (ang. *low risk*)	26%		48	25	78	43
Kliniczna odpowiedź po chemioterapii opartej na pochodnych platyny						
Brak objawów choroby ¶, n (%)	290 (54%)	141 (52%)	92 (59%)	42 (53%)	150 (59%)	71 (54%)
Całkowita odpowiedź ‖, n (%)	106 (20%)	53 (20%)	35 (22%)	18 (23%)	52 (20%)	26 (20%)
Częściowa odpowiedź, n (%)**	141 (26%)	75 (28%)	30 (19%)	20 (25%)	53 (21%)	35 (27%)
Prawidłowy poziom CA-125 w surowicy						
Tak, n (%)	463 (86%)	234 (87%)	139 (89%)	70 (88%)	228 (89%)	118 (89%)
Nie, n (%)	74 (14%)	34 (13%)	18 (11%)	9 (11%)	27 (11%)	14 (11%)
Brak danych, n (%)	0	1 (<1%)	0	1 (1%)	-	-
Status HRD guza ††						
Pozytywny, n (%)	255 (47%)	132 (49%)	-		-	
Negatywny lub nieznany, n (%)	282 (53%)	137 (51%)				
Negatywny, n (%)	192 (36%)	85 (32%)				
Nieznany, n (%)	90 (17%)	52 (19%)				

Cecha	Ogólna populacja pacjentów		Subpopulacja z obecnymi mutacjami genu *BRCA*		Subpopulacja z HRD-pozytywnym guzem, włączając pacjentki z mutacjami genu *BRCA*	
	Olaparyb + bewacyzumab (N=537)	Placebo + bewacyzumab (N=269)	Olaparyb + bewacyzumab (N=157)	Placebo + bewacyzumab (N=80)	Olaparyb + bewacyzumab (N=255)	Placebo + bewacyzumab (N=132)
Status HRD guza (z wykluczeniem mutacji genu *BRCA*)						
Pozytywny, n (%)	97 (34%)	55 (39%)	-		-	
Negatywny, n (%)	192 (66%)	85 (61%)				
Status HRR guza (z wykluczeniem mutacji genu *BRCA*)						
Pozytywny, n (%)	34 (10%)	20 (11%)	-		-	
Negatywny, n (%)	312 (90%)	154 (89%)				
Komentarz	**Grupy dobrze zbalansowane pod względem charakterystyki wyjściowej**					

Przedstawione odsetki mogą nie sumować się do 100 z powodu zaokrąglenia wartości. CA-125 oznacza antygen nowotworowy 125 i niedobór homologicznej rekombinacji HRD. eCRF – ang. *electronic case report form*, elektroniczny formularz zgłoszenia przypadku. † Stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) waha się od 0 do 5, przy czym wyższe wartości odzwierciedlają większa niepełnosprawność; § „Inne" zdefiniowano jako raki jasnokomórkowe (u 2 pacjentów przypisanych do grupy olaparyb + bewacyzumab), niezróżnicowane (u 1 pacjenta z grupy olaparyb+bewacyzumab i u 6 pacjentów z grupy placebo+bewacyzumab) lub inne (u 3 pacjentów z grupy olaparyb+bewacyzumab i 2 pacjentów z grupy placebo+bewacyzumab). ¶ Żaden z objawów choroby nie został zdefiniowany jako brak mierzalnej lub możliwej do oceny zmiany chorobowej po operacji cytoredukcyjnej oraz brak radiologicznych objawów choroby i normalny poziom CA-125 po chemioterapii. ‖ Pełną odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako zanik wszystkich mierzalnych lub możliwych do oceny zmian chorobowych i normalizacja poziomu CA-125. **Częściową odpowiedź zdefiniowano jako występowanie radiologicznych objawów choroby i/lub nieprawidłowy poziom CA-125. †† Pozytywny status HRD zdefiniowano jako występowanie mutacji *BRCA* w materiale guza lub wynik testu myChoice HRD Plus test (Myriad Genetic Laboratories) ≥42, ujemny status HRD zdefiniowano jako wynik testu myChoice HRD Plus test (Myriad Genetic Laboratories) <42; status nieznany zdefiniowany jako wynik niejednoznaczny lub nieudany/brakujący test; FIGO - *International Federation of Gynecology and Obstetrics.* **CA-125 (ang. *cancer antigen 125*) **-** glikoproteina antygenowa będąca markerem nowotworowym; *BRCA* (ang. *BReast CAncer gene*) - geny, których mutacje mogą stać się przyczyną dziedzicznych form raka piersi i jajnika; HRD – (ang. *homologous recombination repair deficiency*), niedobór rekombinacji homologicznej; HRR – (ang. *homologous recombination repair*), naprawa rekombinacyjna (rekombinacja homologiczna).

Tabela 90. Charakterystyka demograficzna i kliniczna ogólnej populacji pacjentek z badania o akronimie PRIMA [15]-[18], na podstawie danych z referencji [15] i [17] (dane dotyczące wcześniej stosowanych chemioterapii).

Cecha		Grupa badana, niraparyb		Grupa kontrolna, placebo	
		Subpopulacja z HRD, N=247	Wszyscy pacjenci, N=487	Subpopulacja z HRD, N=126	Wszyscy pacjenci, N=246
Wiek – mediana (zakres) [lata]		58 (32-83)	62 (32-85)	58 (33-82)	62 (33-88)
Stan 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%)
Stopień zaawansowania wg FIGO, n (%)	**III ogółem**	161 (65,2%)	318 (65,3%)	78 (61,9%)	158 (64,2%)
	IIIa	4 (1,6%)	7 (1,4%)	1 (0,8%)	4 (1,6%)
	IIIb	10 (4,0%)	16 (3,3%)	9 (7,1%)	12 (4,9%)
	IIIc	140 (56,7%)	285 (58,5%)	67 (53,2%)	138 (56,1%)
	Nieokreślony	7 (2,8%)	10 (2,1%)	1 (0,8%)	4 (1,6%)
	IV	86 (34,8%)	169 (34,7%)	48 (38,1%)	88 (35,8%)
Lokalizacja pierwotnego guza, 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%)

Cecha		Grupa badana, niraparyb		Grupa kontrolna, placebo	
		Subpopulacja z HRD, N=247	Wszyscy pacjenci, N=487	Subpopulacja z HRD, N=126	Wszyscy pacjenci, N=246
	Otrzewna	14 (5,7%)	34 (7,0%)	8 (6,3%)	13 (5,3%)
Podtyp histologiczny, n (%)	Surowiczy	234 (94,7%)	465 (95,5%)	116 (92,1%)	230 (93,5%)
	Endometrialny	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%)
Stosowanie chemioterapii neoadjuwantowej, 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%)
Kliniczna odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, n (%)	Całkowita odpowiedź	185 (74,9%)	337 (69,2%)	93 (73,8%)	172 (70,0%)
	Częściowa odpowiedź	62 (25,1%)	150 (30,8%)	33 (26,2%)	74 (30,0%)
Poziom antygenu CA-125, n (%)	≤ górnej granicy normy	236 (95,5%)	450 (92,4%)	120 (95,2%)	226 (91,9%)
	> górnej granicy normy	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 związkach platyny, 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%)
Stosowane leki w ramach chemioterapii [opartej na związkach platyny], n (%)	Taksany	240 (97,2%)	476 (97,7%)	122 (96,8%)	237 (96,3%)
	Karboplatyna	234 (94,7%)	469 (96,3%)	119 (94,4%)	235 (95,5%)
	Cisplatyna	23 (9,3%)	34 (7,0%)	16 (12,7%)	22 (8,9%)
	Doksorubicyna	5 (2,0%)	7 (1,4%)	1 (0,8%)	2 (0,8%)
	Gemcytabina	2 (0,8%)	6 (1,2%)	2 (1,6%)	3 (1,2%)
	Bewacyzumab	5 (2,0%)	6 (1,2%)	0 (0%)	1 (0,4%)
	Cyklofosfamid	4 (1,6%)	5 (1,0%)	1 (0,8%)	3 (1,2%)
	Inne	6 (2,4%)	11 (2,3%)	1 (0,8%)	3 (1,2%)
Komentarz		W ocenie autorów głównej publikacji do badania PRIMA, grupy dobrze zbalansowane pod względem charakterystyki wyjściowej			

Wyniki procentowe nie sumują się do 100% z uwagi na zastosowane zaokrąglenia; HRD – zaburzenia [niedobór] procesu rekombinacji homologicznej.

Tabela 91. Charakterystyka demograficzna i kliniczna populacji włączonej do badania o akronimie SOLO1 [26]-[29], na podstawie danych z referencji [26].

Cecha		Olaparyb (N=260)	Placebo (N=131)
Wiek – mediana (zakres) [lata]		53,0 (29-82)	53 (31-84)
	całkowita odpowiedź	213 (82%)	107 (82%)

Cecha		Olaparyb (N=260)	Placebo (N=131)
Kliniczna odpowiedź po chemioterapii opartej na pochodnych platyny, n (%)	**częściowa odpowiedź**	47 (18%)	24 (18%)
Liczba cykli chemioterapii opartej na pochodnych platyny, n (%)	**4**	2 (1%)	0 (0,0%)
	5	2 (1%)	1 (1%)
	6	198 (76%)	106 (81%)
	7	17 (7%)	10 (8%)
	8	18 (7%)	7 (5%)
	9	23 (9%)	7 (5%)
Stopień sprawności chorych według ECOG, n (%)	**normalna aktywność**	200 (77%)	105 (80%)
	ograniczona aktywność	60 (23%)	25 (19%)
	brak danych	0 (0,0%)	1 (1%)
Pierwotna lokalizacja nowotworu, n (%)	**jajnik**	220 (85%)	113 (86%)
	jajowód	22 (8%)	11 (8%)
	otrzewna	15 (6%)	7 (5%)
	Inne#	3 (1%)	0 (0,0%)
Stadium zaawansowania według FIGO*, n (%)	**III**	220 (85%)	105 (80%)
	IV	40 (15%)	26 (20%)
Poziom CA-125, n (%)**	**≤GGN**	247 (95%)	123 (94%)
	>GGN	13 (5%)	7 (5%)
	brak danych	0 (0,0%)	1 (1%)
Typ histologiczny, n (%)	**surowiczy**	246 (95%)	130 (99%)
	endometrialny	9 (3%)	0 (0,0%)
	mieszany	5 (2%)	1 (1%)
Mutacje *BRCA*, n (%)	***BRCA1***	191 (73%)	91 (69%)
	BRCA2	66 (25%)	40 (31%)
	BRCA1* oraz *BRCA2	3 (1%)	0 (0,0%)
Komentarz		**W ocenie autorów głównej publikacji do badania SOLO1, grupy dobrze zbalansowane pod względem charakterystyki wyjściowej.**	

*FIGO - *International Federation of Gynecology and Obstetrics.* **CA-125 (ang. *cancer antigen 125*) **-** glikoproteina antygenowa będąca markerem nowotworowym. # - nowotwór w więcej niż jednej lokalizacji; GGN – (ang. *upper limit of normal*) – górna granicy normy. *BRCA* (ang. *BReast CAncer gene*) - geny, których mutacje mogą stać się przyczyną dziedzicznych form raka piersi i jajnika.

-

15.5. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (https://clinicaltrials.gov i https://www.clinicaltrialsregister.eu) nie zidentyfikowano żadnych badań nieopublikowanych dotyczących zastosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w analizowanym wskazaniu. [redacted]

Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla dalszej oceny klinicznej produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały opisane w tabeli poniżej.

Tabela 92. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanych pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z deficytem rekombinacji homologicznej (HRD).

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[50]	Identyfikator badania: NCT02489058, OZM-061, Akronim: OLALA Oficjalny tytuł badania: A Retrospective/Prospective Analysis of Characterization of the Long-Term Responders on Olaparib in Solid Tumours Sponsor badania: University Health Network, Toronto.	Metodyka badania: Badanie obserwacyjne, kohortowe, otwarte, retrospektywno – prospektywne, wieloośrodkowe. Planowany okres leczenia/obserwacji: 4 lata Najważniejsze oceniane punkty końcowe: - liczba pacjentów z somatycznymi mutacjami *BRCA* w porównaniu do liczby pacjentów bez somatycznych mutacji *BRCA*; **- liczba pacjentów z HRD w porównaniu z liczbą pacjentów bez HRD;** - liczba i rodzaje zmutowanych genów; - liczba pacjentów z przeciwciałami przeciwko badanemu lekowi;	Rekrutacja w toku	Pacjentki z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej Kryteria włączenia: - wcześniejsze lub obecne leczenie olaparybem w ramach badania klinicznego/standardowej opieki, które obejmowało jedno z następujących badań pierwszego etapu nabłonkowego raka jajnika (w tym raka jajowodu lub otrzewnej): • olaparyb w monoterapii podawany w przypadku nawrotu choroby lub • olaparyb w monoterapii podawany w leczeniu	100 pacjentów	Olaparyb Jest to badanie obserwacyjne, testowane będą pobrane próbki od pacjentów (żywych lub zmarłych) z kilku badań klinicznych, którzy otrzymywali lek eksperymentalny olaparyb w innych badaniach naukowych. Badanie porównuje	Luty 2016-31.08.2021.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
		- ocena poziomu ekspresji szlaku PI3K/Akt na pacjenta; **- profil niedoboru HRR;** - poziom ekspresji poli(ADP-rybozy)(PAR); - oznaczenie odpowiedzi na PARP w porównaniu z oznaczeniem wrażliwości na platynę; - oznaczenie odpowiedzi PARP i oporności na PARP w różnych miejscach guza.		podtrzymującym po odpowiedzi na chemioterapię opartą na platynie lub • olaparyb w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie, a następnie kontynuowany jako terapia podtrzymująca lub • olaparyb w połączeniu z innymi rodzajami terapii; - trwała odpowiedź na olaparyb zdefiniowana jako odniesienie korzyści z leczenia olaparybem przez >18 miesięcy. Pacjenci, którzy przerwali leczenie olaparybem z powodu toksyczności, ale poza tym spełniają definicję trwałej odpowiedzi, zostaną włączeni; grupą kontrolną będą pacjenci, którzy odnieśli krótkotrwałą korzyść ze stosowania olaparybu tj. przez krócej niż 6 miesięcy w dowolnym indywidualnym badaniu klinicznym/standardowej opiece; - zdolność zrozumienia i chęć podpisania pisemnego dokumentu świadomej zgody; - gotowość i zdolność pacjenta do przestrzegania zaplanowanych wizyt, badań laboratoryjnych i innych procedur badawczych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wszelkie poważne ostre lub przewlekłe schorzenia medyczne lub psychiatryczne lub nieprawidłowości laboratoryjne,		testowane biomarkery z odpowiedzią u pacjentów, którzy otrzymali olaparyb. Do badania zostaną skierowani pacjenci, którzy mieli trwałą odpowiedź na olaparyb przez co najmniej 2 lata. Pacjenci, którzy zgodzą się na to badanie, będą mieli zebraną historię medyczną i zostaną poproszeni o wypełnienie kwestionariusza. Archiwalna tkanka guza zostanie również pobrana do badań biomarkerowych. Pacjenci nadal otrzymujący olaparyb zostaną poproszeni o dostarczenie próbek krwi do badań farmakokinetycznych i krążącego DNA guza oraz	

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				które uniemożliwiają wykonanie pacjentowi biopsji; - kobiety w ciąży lub karmiące piersią.		wyników tomografii komputerowej pobranej w ramach standardowej opieki lub w ramach innego badania naukowego. Jeżeli choroba uczestników nasili się podczas przyjmowania olaparybu, zostaną oni poproszeni o dostarczenie próbki krwi do badań farmakogenomicznych i *BRCA* (jeśli nie są znane). Wymagana również będzie opcjonalna biopsja guza.	

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[51]	Identyfikator badania: NCT04884360, 2020-005960-68 Akronim: MONO-OLA1 Oficjalny tytuł badania: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Participants With *BRCA* Wild Type Advanced High Grade Serous or Endometrioid Ovarian Cancer Following Response to Standard First-line Platinum-based Chemotherapy (MONO-OLA1) Sponsor badania: AstraZeneca	Metodyka badania: Badanie randomizowane, poczwórnie zaślepione, (uczestnik, opiekun, badacz, oceniający wyniki), kontrolowane placebo, fazy III, interwencyjne, w układzie grup równoległych Planowany okres leczenia/obserwacji: 4 lata Najważniejsze oceniane punkty końcowe: - wykazanie przewagi olaparybu w leczeniu podtrzymującym nad placebo u uczestniczek z rakiem jajnika stopnia III lub IV z nowotworem z obecnością *BRCA*wt oraz *BRCA*wt i ze statusem **HRD-dodatnim** oraz z CR lub PR po standardowym leczeniu w postaci chemioterapii 1. rzutu na bazie pochodnych platyny na podstawie oceny: - PFS; - OS; - TFST; - PFS2; - TSST; - TDT; - czasu do najwcześniejszej progresji wg kryteriów RECIST 1.1 lub wg oznaczeń CA 125 lub zgonu; - ocena jakości życia, profilu bezpieczeństwa i tolerancji.	Rekrutacja w toku	Pacjentki z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, Kryteria włączenia: - uczestniczki muszą mieć ukończone 18 lat w momencie (wstępnego) badania przesiewowego; - kryteria histologiczne i zaawansowania: uczestniczki muszą mieć nowo zdiagnozowanego surowiczego lub endometrioidalnego raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w III lub IV stopniu zaawansowania zgodnie z międzynarodowymi kryteriami FIGO 2009; - uczestniczki kwalifikują się, jeśli spełniają którekolwiek z następujących kryteriów chirurgicznych: • stopień zaawansowania III: pierwotna operacja cytoredukcyjna z makroskopową resztkową chorobą pooperacyjną, chemioterapią neoadjuwantową lub chore nieoperowalne; • stopień zaawansowania IV: pierwotna operacja cytoredukcyjna niezależnie od choroby resztkowej, chemioterapia	420 pacjentów	Grupa A eksperymentalna: Tabletki Olaparybu 300 mg doustnie dwa razy na dobę (n=280). Uczestnicy z grupy A będą otrzymywać tabletki olaparybu przyjmowane doustnie w dawce 300 mg dwa razy na dobę przez okres do 2 lat lub do czasu obiektywnej progresji choroby radiologicznej zgodnie z RECIST 1.1 według oceny badacza, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej i tak długo, jak w ocenie badacza uczestnicy korzystają z leczenia i nie spełniają żadnych innych kryteriów odstawienia. Grupa B placebo: tabletki placebo 300 mg doustnie dwa razy na dobę (n=140).	31.05.2021-2.07.2025.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				neoadjuwantowa lub chore nieoperowalne; - kryteria chemioterapii: • uczestniczki muszą otrzymać chemioterapię na bazie pochodnych platyny, składającą się z co najmniej 6 cykli leczenia i maksymalnie 9, jednak jeśli terapię na bazie pochodnych platyny trzeba przerwać przedwcześnie z powodu toksyczności związanej specyficznie z platyną, uczestniczki muszą otrzymać minimum 4 cykle platyny; • w opinii badacza uczestniczki muszą mieć kliniczną CR lub PR zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, bez mierzalnej zmiany > 2 cm na skanie po leczeniu i bez klinicznych objawów progresji choroby lub wzrostu poziomu CA-125, po ukończeniu tego kursu chemioterapii; • uczestniczka, która przeszła odroczony zabieg cytoredukcyjny, musiała mieć ≥ 2 pooperacyjne cykle terapii na bazie platyny; - uczestniczki muszą spełnić jedno z poniższych kryteriów dla pomiarów CA-125 przed zabiegiem: • CA-125 w normalnym zakresie lub • CA-125 zmniejsza się o ≥ 90% podczas pierwszej linii		Uczestnicy z grupy B otrzymają pasujące tabletki placebo przyjmowane doustnie w dawce 300 mg dwa razy na dobę przez okres do 2 lat lub do czasu obiektywnej progresji choroby radiologicznej zgodnie z RECIST 1.1, zgodnie z oceną badacza, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej i tak długo, jak w opinii badacza, uczestnicy odnoszą korzyści z leczenia i nie spełniają żadnych innych kryteriów przerwania leczenia.	

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				leczenia, która jest stabilna przez co najmniej 7 dni (tj. brak wzrostu > 15% od nadiru. Jeśli pierwsza wartość jest większa niż ULN, druga ocena musi być przeprowadzona co najmniej 7 dni później od pierwszej. Jeśli druga ocena jest > 15% wyższa niż pierwsza wartość, uczestniczka nie kwalifikuje się); - uczestniczki nie powinny otrzymywać bewacyzumabu z chemioterapią pierwszego rzutu ani planować leczenia podtrzymującego bewacyzumabem; - stan sprawności wg ECOG równy 0 lub 1 bez pogorszenia w ciągu ostatnich 2 tygodni przed randomizacją; - zapewnienie, podczas wstępnego badania przesiewowego, dostępności próbki guza utrwalonej w formalinie, zatopionej w parafinie (FFPE) w celu oceny statusu t*BRCA* i centralnego badania **HRD**. Wyniki przeprowadzonego centralnie testu t*BRCA* muszą być dostępne przed randomizacją i muszą wskazywać, że uczestnik ma guza *BRCA*wt, określonego przez brak patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji *BRCA* w badaniu centralnym; - odpowiednia funkcja narządów i szpiku kostnego;			

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				- minimalna oczekiwana długość życia 16 tygodni. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - uczestniczki ze stabilną chorobą lub postępującą chorobą w obrazie skanu po leczeniu lub klinicznymi dowodami progresji pod koniec chemioterapii pierwszego rzutu, lub jakimkolwiek objawami postępującej choroby przed randomizacją; - uczestniczki ze śluzowymi lub jasnokomórkowymi podtypami nabłonkowego raka jajnika, mięsakorakiem, niezróżnicowanym rakiem jajnika, nienabłonkowego raka jajnika, guzem granicznym lub nabłonkowe guzy jajnika o niskim stopniu złośliwości (dotyczy jajowodu i pierwotnych guzów otrzewnej, jeśli dotyczy); - uczestniczki z chorobą w III stadium zaawansowania, które przeszły pełną cytoredukcję (tj. bez makroskopowej choroby resztkowej) podczas ich pierwotnej operacji cytoredukcyjnej; - uczestniczki, które przeszły > 2 operacje cytoredukcyjne; - historia innego pierwotnego nowotworu złośliwego z wyjątkiem nowotworu leczonego z intencją wyleczenia bez znanej aktywnej postaci choroby ≥ 5 lat przed pierwszą dawką interwencji w ramach badania, w tym			

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry, leczonego raka szyjki macicy *in situ*, raka przewodowego *in situ* (DCIS), raka endometrium stopnia zaawansowania I i stopnia gradacji 1. Uczestniczki z historią zlokalizowanego potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi mogą się kwalifikować, pod warunkiem, że ukończyły chemioterapię uzupełniającą ponad trzy lata przed rejestracją i że uczestniczka pozostaje wolna od choroby nawrotowej lub przerzutowej; - utrzymujące się objawy toksyczności (stopień ≥2 wg CTCAE) spowodowane wcześniejszą terapią przeciwnowotworową, z wyłączeniem łysienia i neuropatii obwodowej stopnia 2. wg CTCAE. Po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie AstraZeneca można włączyć uczestniczki z nieodwracalną toksycznością, która nie możne ulec zaostrzeniu w wyniku interwencji w ramach badania (np. z utratą słuchu); - obecne oznaki lub objawy niedrożności jelit, w tym choroba podokluzyjna związana z chorobą podstawową; - zespół mielodysplastyczny (MDS) / ostra białaczka szpikowa (AML) lub cechy sugerujące MDS / AML;			

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				- historia arytmii, która jest objawowa lub wymaga leczenia (stopień 3 wg CTCAE), objawowe lub niekontrolowane migotanie przedsionków pomimo leczenia, lub bezobjawowy, utrwalony częstoskurcz komorowy; - wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub podwójny przeszczep krwi pępowinowej (dUCBT); - uczestniczki nie powinny oddawać krwi ani składników krwi podczas udziału w tym badaniu i przez 90 dni po ostatniej dawce badanego produktu; - uczestniczki z obniżoną odpornością; - wcześniejsza ekspozycja na inhibitor PARP, w tym olaparyb; - jednoczesne stosowanie znanych silnych inhibitorów CYP3A lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką badanego produktu; - jednoczesne stosowanie znanych silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A; - wszelkie równoczesne leczenie przeciwnowotworowe; - pacjentki obecnie w ciąży lub karmiące piersią.			

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[52]	Identyfikator badania: NCT04553926 Akronim: OLAP Oficjalny tytuł badania: Lynparza Tablet (Olaparib) Regulatory Post-Marketing Surveillance Sponsor badania: AstraZeneca	Metodyka badania: Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne Planowany okres leczenia/obserwacji: 18 miesięcy Najważniejsze oceniane punkty końcowe: - profil bezpieczeństwa; - PFS w rzeczywistej praktyce klinicznej. Jednym z celów badania jest ocena skuteczności badanego leku u pacjentek z rakiem jajnika z dodatnim wynikiem **niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD)** za pomocą lokalnie dostępnego zwalidowanego **testu HRD** i przepisanego w zatwierdzonym wskazaniu w Korei Południowej	Rekrutacja w toku	Pacjentki z rakiem jajnika lub piersi Kryteria włączenia: - kwalifikuje się do leczenia badanym lekiem zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem w Korei Południowej; - dostarczenie podpisanej i opatrzonej datą pisemnej świadomej zgody przez pacjenta lub prawnie dopuszczalnego przedstawiciela. Kryteria wykluczenia: - historia nadwrażliwości na substancje pomocnicze badanego leku lub leki o podobnej strukturze chemicznej lub klasie do badanego leku; - wcześniejsza ekspozycja na jakiekolwiek inhibitory polimerazy poliadenozyny 5'difosforybozy (PARP), w tym badany lek; - ciążą i/lub karmienie piersią; - bieżący udział w dowolnym badaniu interwencyjnym; - inne wskazania pozarejestracyjne.	600 pacjentów	Stosowanie olaparybu zgodnie z zatwierdzony lokalnie wskazaniem. Pacjentki z rakiem jajnika (oraz rakiem piersi).	1.02.2021-31.12.2024.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[53]	Identyfikator badania: 2018-002966-37 Akronim: Precision 2 - Olaparib Oficjalny tytuł badania: Efficacy of Olaparib in advanced cancers occurring in patients with germline mutations or somatic tumor mutations in homologous recombination genes Sponsor badania: Belgian Society of Medical Oncology	Metodyka badania: randomizowane, otwarte, eksploracyjne badanie fazy II Planowany okres leczenia/obserwacji: co 8 tygodni do 7. cyklu, a następnie co 12 tygodni Najważniejsze oceniane punkty końcowe: - wskaźnik odpowiedzi zgodnie z RECIST 1.1; - czas odpowiedzi; Wtórny: - korelacja skuteczności z locus-specyficznym LOH w guzach w przypadku raków atypowych dla mutacji germinalnych; - PFS; - OS; -profil bezpieczeństwa. Badanie olaparybu w leczeniu zaawansowanego raka u pacjentów z mutacją somatyczną lub germinalną w genie rekombinacji homologicznej. Wśród określonej listy genów **HR** są: *BRCA*1/2, ATM, BARD1, BRIP1, CHEK1, CHEK2, MRE11A, NBN, PALB2, RAD50, RAD 51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L, FAM175A, CDK12, FANCL, p53 (tylko linia zarodkowa) i PPP2R2A. Jest to minimalna lista genów zmutowanych powodujących **HRD**, które są obecnie uwzględniane w rutynowych testach panelowych w belgijskich laboratoriach genetycznych. Inne mutacje genów, co do których udowodniono, że powodują **HRD**, również kwalifikują się do zatwierdzenia przez PI.	Badanie w toku	Pacjenci z różnymi nowotworami: rakiem jajnika, trzustki, piersi, prostaty. Kryteria włączenia: - udzielenie świadomej zgody przed jakimikolwiek procedurami specyficznymi dla badania; - kobiety lub mężczyźni w wieku > 18 lat; - histologicznie potwierdzony zaawansowany rak, miejscowy lub z przerzutami, niosący specyficzną patogenną zmianę genetyczną (z wyjątkiem pacjentów z rakiem piersi, trzustki, jajnika lub prostaty z mutacją *BRCA1/2*); - brak zatwierdzonej terapii celowanej dla określonej zmiany genetycznej w określonym typie nowotworu; - żadne inne badanie I, II lub III fazy oparte na genomie dostępne dla określonej zmiany genomowej w określonym typie nowotworu; - dostępna tkanka guza do weryfikacji mutacji przez sekwencjonowanie Sangera; - pacjenci muszą mieć prawidłową czynność narządów i szpiku kostnego mierzoną w ciągu 28 dni przed podaniem badanego leku; - stan sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1;	513 pacjentów	Pacjenci z różnymi nowotworami leczeni olaparybem.	6.03.2019 (pierwszy zapis w rejestrze) – do wizyty ostatniego pacjenta.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				- przewidywana długość życia pacjentów musi wynosić ≥16 tygodni; - po menopauzie lub oznaki braku zajścia w ciążę w przypadku kobiet w wieku rozrodczym: ujemny wynik testu ciążowego z moczu lub surowicy w ciągu 28 dni przed zastosowaniem badanej terapii w 1. dniu przez rozpoczęciem leczenia; - pacjenci są gotowi i zdolni do przestrzegania protokołu w czasie trwania badania, w tym poddania się leczeniu oraz realizowania zaplanowanych wizyt i badań; - co najmniej jedna zmiana (mierzalna i/lub niemierzalna), którą można dokładnie ocenić na początku za pomocą CT i która nadaje się do powtórnej oceny; - utrwalona w formalinie, zatopiona w parafinie (FFPE) próbka guza nowotworu pierwotnego musi być dostępna do centralnego badania; - w przypadku pacjentów, którzy nie przystępują do badania po zidentyfikowaniu zmiany genetycznej w badaniu Precision 1, należy pobrać 2 próbki po 10 ml do probówek z EDTA, aby umożliwić analizę DNA linii zarodkowej; - preferowana jest nowa biopsja tkanki nowotworowej za zgodą pacjenta w momencie postępującej choroby.			

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				<u>Kryteria wykluczenia:</u> - zaangażowanie w planowanie i/lub prowadzenie badania (dotyczy zarówno pracowników firmy AstraZeneca i/lub personelu w miejscu badania); - pacjentki z rakiem jajnika z **HRD** oraz z rakiem piersi, prostaty i trzustki z mutacją *BRCA1/2*; - wcześniejszy udział w obecnym badaniu; - udział w innym badaniu klinicznym badanego produktu w ciągu ostatnich 4 tygodni lub radioterapia (z wyjątkiem przyczyn paliatywnych) w ciągu trzech tygodni przed badanym lekiem; - historia nieprzestrzegania schematów medycznych; - wszelkie wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP, w tym olaparybem; - inne nowotwory złośliwe w ciągu ostatnich 5 lat z wyjątkiem: odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry, leczonego raka szyjki macicy in situ, raka przewodowego *in situ* (DCIS), stadium 1, raka endometrium 1 stopnia lub innych guzów litych, w tym chłoniaków (bez zajęcia szpiku kostnego) leczonych bez objawów choroby przez ≥5 lat. Pacjentki z historią zlokalizowanego potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi mogą się kwalifikować, pod			

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				warunkiem, że ukończyły chemioterapię adiuwantową ponad trzy lata przed rejestracją i że pacjentka pozostaje wolna od nawrotów lub przerzutów; - EKG spoczynkowe z odstępem QTc > 470 ms w 2 lub więcej punktach czasowych w ciągu 24 godzin lub wskazujące na niekontrolowane, potencjalnie odwracalne stany serca według oceny badacza (tj. niestabilne niedokrwienie, niekontrolowana objawowa arytmia, zastoinowa niewydolność serca, wydłużenie odstępu QTcF >500 ms, zaburzenia elektrolitowe itp.) lub pacjenci z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT; - pacjenci otrzymujący jakąkolwiek systemową chemioterapię lub radioterapię (z wyjątkiem przyczyn paliatywnych) w ciągu czterech tygodni przed badanym leczeniem. Pacjenci musieli wyzdrowieć z toksyczności radioterapii przed włączeniem do badania; - jednoczesne stosowanie znanych silnych inhibitorów CYP3A (np. itrakonazol, telitromycyna, klarytromycyna, inhibitory proteazy wzmocnione rytonawirem lub orkobicystatem, indynawir, sakwinawir, nelfinawir, boceprewir, telaprewir) lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A (np. cyprofloksacyna, dikoniltrytomycyna werapamil).			

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				Wymagany okres wypłukiwania przed rozpoczęciem leczenia olaparybem wynosi 2 tygodnie; - jednoczesne stosowanie znanych silnych (np. fenobarbital, enzalutamid, fenytoina, ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, karbamazepina, newirapina i ziele dziurawca) lub umiarkowanych induktorów CYP3A (np. bozentan, efawirenz, modafinil). Wymagany okres wypłukiwania przed rozpoczęciem leczenia olaparybem wynosi 5 tygodni dla enzalutamidu lub fenobarbitalu oraz 3 tygodnie dla innych leków; - utrzymująca się toksyczność (CTCAE> stopnia 2) spowodowana wcześniejszą terapią przeciwnowotworową, z wyłączeniem łysienia; - pacjenci z zespołem mielodysplastycznym / ostrą białaczką szpikową lub z cechami sugerującymi MDS / AML; - pacjenci z objawowymi niekontrolowanymi przerzutami do mózgu. Skanowanie w celu potwierdzenia braku przerzutów do mózgu nie jest wymagane. Pacjent może otrzymać stałą dawkę kortykosteroidów przed i w trakcie badania, o ile zostały one rozpoczęte co najmniej 4 tygodnie przed leczeniem. Pacjenci z uciskiem rdzenia kręgowego, o ile nie uznano, że otrzymali ostateczne leczenie z tego powodu i dowody na			

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				klinicznie stabilną chorobę przez 28 dni; - poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia w ramach badania; pacjenci muszą wyzdrowieć po jakichkolwiek skutkach jakichkolwiek poważnych zabiegów chirurgicznych; - pacjenci uznani za będących w grupie ryzyka z powodu poważnej, niekontrolowanej choroby, niezłośliwej choroby układowej lub aktywnej, niekontrolowanej infekcji. Przykłady obejmują między innymi niekontrolowaną arytmię komorową, świeży (w ciągu 3 miesięcy) zawał mięśnia sercowego, niekontrolowane poważne zaburzenia napadowe, niestabilny ucisk rdzenia kręgowego, zespół żyły głównej górnej, rozległą obustronną śródmiąższową chorobę płuc w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT) lub jakiekolwiek zaburzenie psychiczne uniemożliwiające uzyskanie świadomej zgody; - pacjenci niezdolni do połykania leku podawanego doustnie oraz pacjenci z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, które mogą zakłócać wchłanianie badanego leku; - kobiety karmiące piersią; - pacjenci z obniżoną odpornością, np. pacjenci, o których wiadomo, że są			

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				serologicznie pozytywni w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV); - pacjenci ze stwierdzoną nadwrażliwością na olaparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu; - pacjenci z rozpoznanym czynnym zapaleniem wątroby (tj. wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C) ze względu na ryzyko przeniesienia zakażenia przez krew lub inne płyny ustrojowe; - wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego lub podwójny przeszczep krwi pępowinowej (dUCBT); - transfuzje krwi pełnej w ciągu ostatnich 120 dni przed przystąpieniem do badania (przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych i płytek krwi są dopuszczalne).			
[54]	Identyfikator badania: NCT04582552 Oficjalny tytuł badania: A Real-world Study of Clinical Markers for PARP Inhibitors in Epithelial Ovarian Cancer Sponsor badania: Xiaoxiang Chen	Metodyka badania: Badanie obserwacyjne, prospektywne Planowany okres leczenia/obserwacji: 1 rok Najważniejsze oceniane punkty końcowe: - ORR; - PFS; - DOR; - DCR; - profil bezpieczeństwa.	Rekrutacja w toku	Pacjentki z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej Kryteria włączenia: - uczestnicy dobrowolnie przystępują do badania i podpisują świadomą zgodę; - kobiety powyżej 18 roku życia; - ocena stanu fizycznego wg ECOG wynosząca 0-2; - oczekiwana długość życia ≥3 miesiące; - histologicznie potwierdzone wg kryteriów FIGO III/IV stadium raka jajnika, raka jajowodu lub	60 pacjentów	Pacjenci z nabłonkowym rakiem jajnika leczeni inhibitorami PARP, w tym olaparybem, zgodnie z wytycznymi .	15.12.2020 – listopad 2023.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				pierwotny rak otrzewnej; Uczestnicy muszą mieć podtyp surowiczy lub endometrioidalny raka, o wysokiej złośliwości; - pacjenci powinni wykonać test na obecność mutacji *BRCA* i wykonać test na status **HRD**, jeśli mają *BRCA*wt w tym samym laboratorium wyznaczonym przez badacza; - pacjenci otrzymujący inhibitor PARP w terapii podtrzymującej lub w monoterapii przez ponad cztery tygodnie. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - personel zaangażowany w formułowanie lub wdrażanie planu badawczego; - pacjenci uczestniczący w innych badaniach klinicznych z użyciem innych leków eksperymentalnych w tym samym czasie co niniejsze badanie; - badani z innymi złośliwymi chorobami w ciągu ostatnich 2 lat, z wyjątkiem raka płaskonabłonkowego skóry, raka podstawnopodobnego, raka wewnątrzprzewodowego sutka in situ lub raka szyjki macicy in situ; - wcześniej lub obecnie zdiagnozowany MDS lub AML; - pacjentki w ciąży lub w okresie laktacji lub planujące zajście w ciążę w trakcie badanego leczenia.			

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[55]	Identyfikator badania: NCT05044091 Oficjalny tytuł badania: Homologous Recombination Deficiency Associated With Response to Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer Patients: the First Real-word Evidence From China Sponsor badania: Xiaoxiang Chen	Metodyka badania: Badanie obserwacyjne, kohortowe, retrospektywne Planowany okres leczenia/obserwacji: 1 rok Najważniejsze oceniane punkty końcowe: - ORR; - PFS. - oznaczenie statusu **HRD** i skorelowanie z charakterystyką kliniczną i wynikami terapeutycznymi.	Rekrutacja jeszcze nie rozpoczęta.	Pacjentki z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej Kryteria włączenia: - uczestnicy dobrowolnie przystępują do badania i podpisują świadomą zgodę; - kobiety powyżej 18 roku życia - ocena stanu fizycznego wg ECOG wynosząca 0-2; - oczekiwana długość życia ≥3 miesiące; - histologicznie potwierdzone wg kryteriów FIGO III/IV stadium raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej; - uczestnicy muszą mieć histologię surowiczą lub endometrioidalną o wysokim stopniu złośliwości; - pacjenci otrzymujący inhibitor PARP w terapii podtrzymującej lub w monoterapii przez ponad cztery tygodnie. Kryteria wykluczenia: - personel zaangażowany w formułowanie lub wdrażanie planu badawczego; - pacjenci uczestniczący w innych badaniach klinicznych z użyciem innych leków eksperymentalnych w tym samym czasie co niniejsze badanie; - mieli inne złośliwe choroby w ciągu ostatnich 2 lat, z wyjątkiem raka płaskonabłonkowego skóry, raka podstawnopodobnego, raka wewnątrzprzewodowego sutka *in situ* lub raka szyjki macicy *in situ*;	100 pacjentów	Pacjentki z pierwotnym rakiem jajnika/jajowodu/ pierwotnym rakiem otrzewnej leczone inhibitorami PAPR, w tym **olaparybem,** przez ponad cztery tygodnie.	15.09.2021 – wrzesień 2023.

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
				- wcześniej lub obecnie zdiagnozowany MDS lub AML; - pacjentki w ciąży lub w okresie laktacji lub planujące zajście w ciążę w trakcie badanego leczenia.			

Wykaz skrótów: AE – zdarzenia niepożądane, AML – ostra białaczka szpikowa, *BRCA*wt – gen *BRCA* typu dzikiego, CA 125 - antygen nowotworowy 125, CR – odpowiedź całkowita na leczenie, CTCAE – wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych, CYP3A - cytochrom P450, DCR – wskaźnik kontroli choroby, DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie, ECOG – Wschodnia Grupa Współpracy w zakresie Onkologii, FIGO – Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa, HRD – zaburzenia procesu rekombinacji homologicznej, HRR – naprawa metodą rekombinacji homologicznej, LOH – utrata heterozygotyczności, MDS – zespół mielodysplastyczny, ORR – całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie, OS – przeżycie całkowite, PAR – poli-ADP-ryboza, PARP – polimeraza poliadenodifosporanowo-rybozowa, PFS – przeżycie od progresji choroby, PFS2 - czas od randomizacji do drugiej progresji lub zgonu, PR – odpowiedź częściowa na leczenie, RECIST 1.1 - kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych wersja 1.1, SAE – poważne zdarzenia niepożądane, TDT - czas do przerwania stosowania badanej interwencji lub zgonu, TFST – czas od randomizacji do daty rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej po przerwaniu leczenia randomizowanego lub zgon z jakiejkolwiek przyczyny, TSST - czas od randomizacji do daty rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej po przerwaniu pierwszej kolejnej terapii lub zgon z jakiejkolwiek przyczyny, ULN – górna granica normy.

15.6. WYNIKI DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU

Dodatkową analizę bezpieczeństwa olaparybu przeprowadzono w oparciu o dane z ChPL Lynparza®[19], streszczenia Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) [20], ulotki informacyjnej dla produktu leczniczego Lynparza® zamieszczonej na stronie agencji FDA [21], danych ze strony *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [22] oraz komunikatów do fachowych pracowników ochrony zdrowia: Lynparza (olaparyb): ryzyko błędów medycznych związane z nową postacią farmaceutyczną leku [23], [24], [25].

Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania olaparybu przedstawiono w rozdz. 8.1.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki) [19]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa (przedstawiono również dane z ChPL Lynparza®, które dotyczyły stosowania olaparybu w monoterapii).

Ze stosowaniem produktu Lynparza® związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza® w monoterapii najczęściej obserwowanymi (≥ 10%) działaniami niepożądanymi były: nudności, uczucie zmęczenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie, ból głowy, zaburzenia smaku, kaszel, neutropenia, duszność, zawroty głowy, niestrawność, leukopenia i małopłytkowość.

Działania niepożądane stopnia ≥ 3. występujące u > 2% pacjentów obejmowały niedokrwistość (16%), neutropenię (5%), uczucie zmęczenia/astenię (5%), leukopenię (3%), małopłytkowość (3%).

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (16,7%), wymioty (6,3%), nudności (6,2%), uczucie zmęczenia/astenia (6,1%) i neutropenia (6,0%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,7%), małopłytkowość (0,8%), uczucie zmęczenia/astenia (0,7%) i nudności (0,7%).
Gdy produkt Lynparza® jest stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem profil bezpieczeństwa jest na ogół spójny z profilem bezpieczeństwa poszczególnych terapii. Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparybu u 57,4% pacjentów, gdy lek był stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz doprowadziły do definitywnego zakończenia leczenia olaparybem/bewacyzumabem i placebo/bewacyzumabem odpowiednio u 20,4% i 5,6% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki

to niedokrwistość (21,5%), nudności (9,5%) oraz uczucie zmęczenia/astenia (5,2%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do definitywnego zakończenia leczenia to niedokrwistość (3,6%), nudności (3,4%) i uczucie zmęczenia/astenia (1,5%).

Profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych pochodzących od 2901 pacjentów z guzami litymi leczonych produktem Lynparza w monoterapii w badaniach klinicznych w zalecanej dawce.

Podczas badań klinicznych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii, w których ekspozycja pacjentów na lek jest znana, stwierdzono występowanie działań niepożądanych przedstawionych poniżej. Działania niepożądane zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class*, SOC) MedDRA, a następnie zużyciem preferowanych określeń słownikowych wg MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów preferowane terminy zostały uporządkowane według zmniejszającej się częstości występowania, a następnie według zmniejszającej się ciężkości. Częstości występowania działań niepożądanych zostały określone następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10000), częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 93. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych dla olaparybu przedstawiony w ChPL Lynparza® [19].

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE	Częstość występowania działania niepożądanego o stopniu nasilenia 3 lub większym według CTCAE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	**Niezbyt często** Zespół mielodysplastyczny/ Ostra białaczka szpikowa	**Niezbyt często** Zespół mielodysplastyczny/ Ostra białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	**Bardzo często** Niedokrwistość[a], neutropenia[a], małopłytkowość[a], leukopenia[a] **Często** Limfopenia[a]	**Bardzo często** Niedokrwistość[a] **Często** Neutropenia[a], małopłytkowość[a], leukopenia[a] **Niezbyt często** Limfopenia[a]
Zaburzenia układu immunologicznego	**Niezbyt często** Nadwrażliwość[a], obrzęk naczynioruchowy*	**Rzadko** Nadwrażliwość[a]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	**Bardzo często** Zmniejszenie łaknienia	**Niezbyt często** Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	**Bardzo często** Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku	**Niezbyt często** Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	**Bardzo często** Kaszel[a], duszność[a]	**Często** Duszność[a] **Niezbyt często** Kaszel[a]
Zaburzenia żołądka i jelit	**Bardzo często** Wymioty, biegunka, nudności, niestrawność **Często** Zapalenie jamy ustnej[a], ból w nadbrzuszu	**Często** Wymioty, biegunka, nudności **Niezbyt często** Zapalenie jamy ustnej[a], ból w nadbrzuszu **Rzadko** niestrawność

Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE	Częstość występowania działania niepożądanego o stopniu nasilenia 3 lub większym według CTCAE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	**Często** wysypka[a] **Niezbyt często** Zapalenie skóry[a] **Rzadko** Rumień guzowaty	**Niezbyt często** Wysypka[a]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	**Bardzo często** Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)	**Często** Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)
Badania diagnostyczne	**Często** Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi **Niezbyt często** Zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych[b]	**Niezbyt często** Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

a Niedokrwistość obejmuje preferowane terminy oznaczające niedokrwistość, niedokrwistość makrocytarną, erytropenię, zmniejszenie wartości hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość normobarwliwą, niedokrwistość normobarwliwą normocytową, niedokrwistość normocytową i zmniejszenie liczby czerwonych krwinek; Neutropenia obejmuje preferowane terminy oznaczające agranulocytozę, gorączkę neutropeniczną, zmniejszenie liczby granulocytów, granulocytopenię, neutropenię idiopatyczną, neutropenię, zakażenie neutropeniczne, posocznicę neutropeniczną i zmniejszenie liczby neutrofilów; Małopłytkowość obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie wytwarzania płytek krwi, zmniejszenie wartości płytkokrytu i małopłytkowość; Leukopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek; Limfopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby limfocytów B, zmniejszenie liczby limfocytów, limfopenię i zmniejszenie liczby limfocytów T; Kaszel obejmuje preferowane terminy oznaczające kaszel i kaszel z odkrztuszaniem; Nadwrażliwość obejmuje preferowane terminy oznaczające nadwrażliwość na lek i nadwrażliwość; Duszność obejmuje preferowane terminy oznaczające duszność i duszność wysiłkową; Zapalenie jamy ustnej obejmuje preferowane terminy oznaczające afty, owrzodzenie jamy ustnej i zapalenie jamy ustnej; Wysypka obejmuje preferowane terminy oznaczające wysypkę złuszczającą, rumień uogólniony, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową i wysypkę ze świądem; Zapalenie skóry obejmuje preferowane terminy oznaczające zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry i złuszczające zapalenie skóry. * Jak zaobserwowano po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Toksyczność hematologiczna

Niedokrwistość oraz inne działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego miały zazwyczaj niewielkie nasilenie (stopień 1 lub 2 wg CTCAE), jednakże, zdarzały się również zgłoszenia zdarzeń w stopniu 3. lub wyższym wg CTCAE. Niedokrwistość była najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia ≥3 wg CTCAE w badaniach klinicznych. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości wyniosła około 4 tygodnie (około 7 tygodni w przypadku zdarzeń stopnia ≥3 wg CTCAE). Postępowanie z niedokrwistością polegało na przerwaniu podawania leku i zmniejszeniu dawki oraz na przetoczeniu krwi, jeśli było to właściwe. W badaniach klinicznych, w których stosowano lek w postaci tabletek częstość występowania niedokrwistości jako działania niepożądanego wyniosła 39,2% (17,2% stopnia ≥3 wg CTCAE), a częstość przerwania podawania leku, zmniejszenia dawki i zakończenia leczenia z powodu niedokrwistości wyniosła odpowiednio 17,8%, 11,1% i 2,2%; 21,5% pacjentów leczonych olaparybem wymagało jednej lub więcej transfuzji krwi. Wykazano istnienie zależności ekspozycji od odpowiedzi między olaparybem a zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. W badaniach klinicznych z produktem Lynparza® częstość występowania zmiany (zmniejszenia) o ≥2 stopnie wg CTCAE od wartości początkowych wyniosła 20% w przypadku hemoglobiny, 20% w przypadku bezwzględnej liczby neutrofilów, 5% w przypadku płytek krwi, 30% w przypadku limfocytów i 20% w przypadku leukocytów (wszystkie wartości procentowe są przybliżone).

Częstość występowania zwiększenia średniej objętości krwinki czerwonej od wartości niskich lub prawidłowych na początku badania do wartości przekraczających górną granicę normy wyniosła około 58%. Wydaje się, że wartości te wróciły do normy po zakończeniu leczenia i nie miały żadnych konsekwencji klinicznych.

Zaleca się wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania w zakresie klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia, które mogą wymagać przerwania stosowania leku lub zmniejszenia dawkowania i (lub) dalszego leczenia.

Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa

MDS/AML to ciężkie działania niepożądane, które występowały niezbyt często w monoterapii dawką terapeutyczną w ramach badań klinicznych, we wszystkich wskazaniach (0,4%). Częstość występowania wyniosła 0,5%, z uwzględnieniem zdarzeń zgłaszanych w długookresowej obserwacji bezpieczeństwa (częstość obliczona w oparciu o całkowitą populację oceny bezpieczeństwa składającą się z 16108 pacjentów narażonych na co najmniej jedną dawkę olaparybu w postaci doustnej podawaną w badaniach klinicznych). U wszystkich pacjentów obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; pacjenci otrzymywali uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny. Wielu pacjentów otrzymywało także inne terapie uszkadzające DNA i radioterapię. W większości zgłoszenia te dotyczyły nosicieli mutacji germinalnej genu podatności na raka piersi 1 lub 2 (*gBRCA1*/*2*). Częstość występowania przypadków MDS/AML była podobna u pacjentów z g*BRCA*1m i g*BRCA*2m (odpowiednio 2,3% i 1,6%). U niektórych pacjentów stwierdzano wcześniejsze występowanie nowotworu złośliwego lub dysplazji szpiku kostnego w wywiadzie. Wśród pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z *BRCA*m, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwie linie chemioterapii związkami platyny i którzy otrzymywali badane leczenie do czasu progresji choroby (badanie SOLO2, z leczeniem olaparybem przez ≥ 2 lata u 45% pacjentów) częstość występowania MDS/AML wyniosła 8,2% w grupie pacjentów otrzymujących olaparyb i 4% w grupie pacjentów otrzymujących placebo w okresie obserwacji trwającej do 5 lat. W grupie otrzymującej olaparyb 9 z 16 przypadków MDS/AML wystąpiło po zakończeniu leczenia olaparybem w okresie obserwacji przeżycia. Częstość występowania MDS/AML obserwowano w kontekście wydłużenia przeżycia całkowitego w grupie otrzymującej olaparyb i późnego początku MDS/AML. Ryzyko wystąpienia MDS/AML pozostaje na poziomie < 1,5% w 5-letnim okresie obserwacji w terapii pierwszej linii, gdy leczenie podtrzymujące olaparybem jest podawane po jednej linii chemioterapii związkami platyny przez okres 2 lat (1,2% w badaniu SOLO1 i 0,7% w badaniu PAOLA-1).

Inne wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych z produktem Lynparza® częstość występowania zmian (zwiększenia) stężenia kreatyniny we krwi stopnia ≥2 wg CTCAE względem wartości początkowych wyniosła około 11%. Dane z kontrolowanego placebo badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby wykazały, że mediana zwiększenia tego stężenia wyniosła do 23% względem wartości początkowych i pozostawała stała w miarę upływu czasu, powracając do wartości początkowych po zakończeniu leczenia i bez widocznych następstw klinicznych. U 90% pacjentów stężenie kreatyniny odpowiadało stopniowi 0 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania, a u 10% odpowiadało ono stopniowi 1 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania.

Toksyczny wpływ na układ pokarmowy

Nudności na ogół zgłaszano na bardzo wczesnym etapie leczenia, przy czym u większości pacjentów ich pierwsze wystąpienie miało miejsce w pierwszym miesiącu leczenia produktem Lynparza. Wymioty zgłaszano wcześnie, a u większości pacjentów pierwsze ich wystąpienie miało miejsce w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia produktem Lynparza®. Zarówno nudności, jak i wymioty u większości pacjentów zgłaszano jako zdarzenia występujące z przerwami i reagujące na przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki i (lub) zastosowanie leków przeciwwymiotnych. Profilaktyka lekami przeciwwymiotnymi nie jest wymagana.

W leczeniu podtrzymującym po zastosowaniu terapii pierwszego rzutu w raku jajnika pacjenci doświadczali nudności (77% w grupie otrzymującej olaparyb, 38% w grupie placebo), wymiotów (40% w grupie otrzymującej olaparyb, 15% w grupie placebo), biegunki (34% w grupie otrzymującej olaparyb, 25% w grupie placebo) i niestrawności (17% w grupie otrzymującej olaparyb, 12% w grupie placebo). Nudności były przyczyną przerwania leczenia u 2,3% pacjentów leczonych olaparybem (stopnia 2. wg CTCAE) i 0,8% pacjentów otrzymujących placebo (stopnia 1. wg CTCAE); odpowiednio 0,8% i 0,4% pacjentów leczonych olaparybem zakończyło leczenie z powodu wymiotów i niestrawności niskiego stopnia (stopnia 2. wg CTCAE). Żaden z pacjentów leczonych olaparybem lub otrzymujących placebo nie zakończył leczenia z powodu biegunki. Żaden z pacjentów otrzymujących placebo nie zakończył leczenia z powodu wymiotów lub niestrawności. Nudności były przyczyną przerwania podawania leku lub zmniejszenia dawki odpowiednio u 14% i 4% pacjentów leczonych olaparybem. Wymioty były przyczyną przerwania leczenia u 10% pacjentów leczonych olaparybem; u żadnego pacjenta leczonego olaparybem wymioty nie były powodem zmniejszenia dawki.

<u>Dzieci i młodzież</u>

Nie przeprowadzano żadnych badań u pacjentów pediatrycznych.

Inne szczególne populacje pacjentów

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów rasy niekaukaskiej.

Przedawkowanie

Doświadczenie z przedawkowaniem olaparybu jest ograniczone. U niewielkiej liczby pacjentów, którzy przyjmowali dawki dobowe do 900 mg olaparybu w postaci tabletek w ciągu dwóch dni nie zgłaszano żadnych nieoczekiwanych działań niepożądanych. Objawy przedawkowania nie zostały określone i nie ma żadnego swoistego leczenia w przypadku przedawkowania produktu Lynparza®. Przy przedawkowaniu lekarze powinni stosować działania ogólnie podtrzymujące i prowadzić objawowe leczenie pacjentów.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna

U pacjentów leczonych produktem Lynparza® zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznań i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjenci nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Lynparza do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilów powinny odpowiadać stopniowi $\leq$ 1. wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia

W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej toksyczności hematologicznej lub uzależnienia od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza® należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza®, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi.

Zespół mielodysplastyczny/ Ostra białaczka szpikowa

Całkowita częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza® w monoterapii w ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji przeżycia, wyniosła <1,5%, przy czym częstość występowania była większa u pacjentów z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z *BRCA*m, którzy wcześniej otrzymywali co najmniej dwie linie chemioterapii opartej na związkach platyny i byli poddani obserwacji przez okres do 5 lat. Większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania

leczenia olaparybem u pacjentów, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od <6 miesięcy do >4 lat.

W przypadku podejrzewania MDS/AML pacjenta należy skierować do hematologa w celu wykonania dalszych badań, w tym analizy szpiku kostnego i pobrania krwi do badań cytogenetycznych. Jeśli po wykonaniu badań w kierunku długotrwałej toksyczności hematologicznej diagnoza MDS/AML zostanie potwierdzona, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza® i wdrożenie u pacjenta odpowiedniego leczenia.

Zapalenie płuc

Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u <1,0% pacjentów leczonych produktem Lynparza® w badaniach klinicznych. Zgłoszenia zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca uprzednio u pacjenta podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjenta nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, produkt Lynparza® należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza® i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód

Uwzględniając mechanizm działania produktu Lynparza (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenia płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że olaparyb oddziałuje w sposób niepożądany na przeżycie potomstwa w fazie zarodkowej i płodowej oraz wywołuje powstawanie poważnych wad wrodzonych płodu przy ekspozycji mniejszej niż spodziewana podczas stosowania zalecanej u ludzi dawki wynoszącej 300 mg dwa razy na dobę.

Ciąża/antykoncepcja u kobiet

Produktu Lynparza® nie należy stosować podczas ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie metody skutecznej antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza®, podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza®. Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji. Mężczyźni i ich partnerki w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza®.

Interakcje

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza® jest konieczne, dawka produktu Lynparza® powinna zostać zmniejszona. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. W przypadku, gdy u pacjenta już przyjmującego produkt Lynparza® konieczne jest leczenie silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że skuteczność produktu Lynparza® może być znacznie zmniejszona.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletce 100 mg lub 150 mg, co oznacza, że jest on zasadniczo „wolny od sodu".

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania produktu Lynparza® oraz nie mogą być w ciąży rozpoczynając leczenie. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy ciążowe u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym i rozważyć regularne ich wykonywanie podczas leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie skuteczne metody zapobiegania ciąży przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza®, przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza®, chyba że wybraną metodą antykoncepcji jest wstrzemięźliwość od kontaktów seksualnych. Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji.

Jako że nie można wykluczyć wpływu olaparybu na zmniejszenie ekspozycji na substraty CYP2C9 poprzez indukcję tego enzymu, skuteczność pewnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich jednoczesnego stosowania z olaparybem. Z tego względu, zaleca się rozważenie zastosowania dodatkowej, niehormonalnej metody antykoncepcji podczas leczenia. U kobiet z nowotworem hormonozależnym należy rozważyć zastosowanie dwóch niehormonalnych metod antykoncepcji.

Antykoncepcja u mężczyzn

Nie wiadomo, czy olaparyb lub jego metabolity przenikają do nasienia. Pacjenci muszą używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych z kobietą w ciąży lub kobietą w wieku rozrodczym podczas leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produkt Lynparza®. Partnerki pacjentów muszą również stosować wysoce skuteczną antykoncepcję, jeśli są zdolne do zajścia w ciążę. Mężczyźni

nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia oraz przez 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu Lynparza®.

Ciąża

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczne działanie leku na rozród, w tym ciężkie działanie teratogenne i wpływ na przeżycie zarodków i płodów u szczurów po matczynej ekspozycji systemowej mniejszej niż w przypadku stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. Brak jest danych dotyczących stosowania olaparybu u kobiet w ciąży, jednakże mając na uwadze mechanizm działania olaparybu, produkt Lynparza nie powinien być stosowany podczas ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują wiarygodnych metod zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza®.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania olaparybu do mleka. Nie wiadomo, czy olaparyb lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na właściwości farmakologiczne produkt Lynparza jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu leku na płodność. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu na zapłodnienie, lecz obserwowano niekorzystny wpływ na przeżycie zarodka i płodu.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt Lynparza® ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. U pacjentek przyjmujących produkt Lynparza® może wystąpić uczucie zmęczenia, osłabienie lub zawroty głowy. Pacjentki, u których wystąpią takie objawy powinny zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn [19].

Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) [20]

Na stronach internetowych agencji EMA odnaleziono streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb), zaktualizowane w listopadzie 2020 roku.

W dokumencie podsumowano ryzyko związane ze stosowaniem preparatu Lynparza® dostępnego w postaci tabletek (100 i 150 mg) oraz kapsułek (50 mg) stosowanego we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Lynparza (mogące wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów) obejmują: zmęczenie, nudności (mdłości), wymioty, biegunkę, niestrawność (zgagę), kaszel, ból głowy, zaburzenia smaku, zmniejszenie apetytu, zawroty głowy, duszność (trudności w oddychaniu), niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek), leukopenię (mała liczba białych krwinek), neutropenię i małopłytkowość .

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane (które mogą wystąpić u więcej niż 2 na 100 osób) obejmują: małą liczbę krwinek, zmęczenie, osłabienie i wymioty.

Działania niepożądane obserwowane w przypadku stosowania olaparybu miały głównie nasilenie łagodne lub umiarkowane i zazwyczaj były możliwe do opanowania. Agencja EMA uznała zatem, że korzyści płynące ze stosowania leku Lynparza® (wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby, co opóźnia kolejny cykl chemioterapii opartej na związkach platyny) przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej [20].

Tak jak w przypadku wszystkich leków, dane na temat stosowania produktu leczniczego Lynparza® są stale monitorowane. Zgłaszane działania niepożądane leku Lynparza® są starannie oceniane i podejmowane są wszystkie czynności konieczne do ochrony pacjentów [20].

Ulotka informacyjna dla pacjentów dotycząca produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) agencji *Food and Drug Administration* (FDA) [21]

W ulotce informacyjnej dotyczącej produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki) zamieszczonej na stronie amerykańskiej agencji FDA, zaktualizowanej w maju 2020 roku, podsumowano profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego we wskazaniach zarejestrowanych w USA (w tym olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem stosowanego w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji *BRCA*1/2 i (lub) niestabilności genomu).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (występujących u ≥10% chorych) w badaniach klinicznych w przypadku olaparybu stosowanego w monoterapii należały: nudności, zmęczenie (w tym astenia), niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszenie apetytu, ból głowy, neutropenia, zaburzenia smaku, kaszel, duszność, zawroty głowy, niestrawność, leukopenia, trombocytopenia i ból w nadbrzuszu. **Natomiast do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (występujących u ≥10% chorych) w badaniach klinicznych w przypadku olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem należały: nudności, zmęczenie (w tym astenia), niedokrwistość, limfopenia, wymioty, biegunka, neutropenia, leukopenia, infekcja dróg moczowych i ból głowy.**

Ostrzeżenia i środki ostrożności przedstawione w ulotce dotyczą:

- zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej, których wystąpienie raportowano u <1,5% pacjentów otrzymujących olaparyb w monoterapii, a większość przypadków zakończyła się zgonem. Zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia toksyczności hematologicznej na początku leczenia, a następnie co miesiąc. W przypadku rozpoznania zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej należy zakończyć terapię olaparybem,
- zapalenia płuc, które raportowano u <1% pacjentów otrzymujących olaparyb, z czego niektóre przypadku były śmiertelne. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc należy przerwać leczenie olaparybem. W razie potwierdzenia choroby należy zakończyć terapię olaparybem,
- toksycznego wpływu na zarodek/płód; olaparyb stosowany u kobiet w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. Kobietom w wieku reprodukcyjnym zaleca się stosowanie skutecznych metod antykoncepcji [21].

Doświadczenia postmarketingowe

Do działań/ zdarzeń niepożądanych, które zidentyfikowano po dopuszczeniu produktu leczniczego Lynparza® do obrotu należała nadwrażliwość objawiająca się wysypką skórną lub zapaleniem skóry. Ponieważ zgłaszanie tych działań niepożądanych jest dobrowolne, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania i związku z zastosowanym leczeniem [21].

Dane z *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [22]

Do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 13 lipca 2021 roku zgłoszono bezpośrednio 13 raportów o działaniach/ zdarzeniach niepożądanych w czasie stosowania olaparybu, w tym 9 dotyczące ciężkich (ang. *serious*) działań/zdarzeń niepożądanych. Blisko połowa (46,2%) raportów dotyczyła pacjentów w wieku 51-60 lat; 84,6% przypadków raportowali lekarze ogólni.

Zestawienie zgłoszonych działań/ zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 94. Działania/ zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem olaparybu, zgłoszone bezpośrednio do bazy *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* do dnia 13 lipca 2021 roku [22].

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów		Liczba zgłoszonych przypadków
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Gorączka neutropeniczna	1
	Niedokrwistość normocytowa	1
	Pancytopenia	1
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zapalenie trzustki	1
	Nudności	2
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	Ciepłota w miejscu iniekcji	1
	Dreszcze	1
	Złe samopoczucie	2
	Stan zapalny w miejscu iniekcji	1
	Ból w miejscu iniekcji	1
	Rumień w miejscu iniekcji	1

Działania/zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów		Liczba zgłoszonych przypadków
	Zmęczenie	2
	Obrzęk w miejscu iniekcji	1
Odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych	**Zmniejszenie stężenia hemoglobiny**	1
	Wzrost poziomu leku	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej	**Zapalenie wielostawowe**	1
	Artralgia	1
	Mialgia	1
Nowotwory	**Zespół mielodysplastyczny**	3
	Ostra białaczka szpikowa	1
	Ostra białaczka	1
Zaburzenia układu nerwowego	**Zawroty głowy**	2
	Zespół Guillain-Barre	1

Komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia - Lynparza® (olaparyb): Ryzyko błędów medycznych związane z nową postacią farmaceutyczną leku [23], [24]

W opublikowanych 30.06.2020 roku oraz 1.05.2021 roku komunikatach do fachowych pracowników ochrony zdrowia przedstawiono informację, że od 22 lutego 2018 roku produkt leczniczy Lynparza® (olaparyb) dostępny jest poza formą kapsułek twardych, również w postaci tabletek powlekanych. W związku z tym poinformowano fachowych pracowników ochrony zdrowia, że Lynparza® kapsułki twarde i tabletki powlekane nie mogą być używane zamiennie w oparciu o przeliczenie dawki miligram do miligrama z uwagi na różnice w dawkowaniu i biodostępności każdej z tych postaci farmaceutycznych. Aby uniknąć błędów medycznych, lekarze przepisujący lek powinni na każdej recepcie określić postać farmaceutyczną i dawkowanie LYNPARZA®, a farmaceuci powinni zapewnić, że pacjentom jest wydawana właściwa postać farmaceutyczna i dawka. Pacjent powinien zostać dokładnie poinstruowany o prawidłowej dawce przepisanych mu kapsułek lub tabletek, które powinien przyjmować. Wszystkim pacjentom przestawianym z kapsułek na tabletki (lub odwrotnie) należy wytłumaczyć, jakie są różnice w dawkowaniu w miligramach dla każdej z tych postaci farmaceutycznych leku.

Komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia - Lynparza® (olaparyb): Informacja dotycząca planowanego zaprzestania wprowadzania do obrotu leku Lynparza® (olaparyb) 50 mg 448 kapsułek [25]

W opublikowanym 3.11.2021 roku komunikacie podano informację, że planowane jest zaprzestanie wprowadzania do obrotu leku Lynparza® (olaparyb) w postaci kapsułek (50 mg, 448 kaps. twarde, kod GTIN 05902135480052) – stosowanego w Polsce w leczeniu raka jajnika z mutacją w genach *BRCA1* i/lub *BRCA2* w ramach programu lekowego B.50. „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)" (dalej: „Program lekowy").
W związku z tym, w świetle szacunków, opakowania leku Lynparza® w postaci kapsułek będą dostępne do wyczerpania zapasów (planowane do końca pierwszego kwartału 2022 r.). Jednocześnie postać

tabletkowa leku Lynparza®, która jest wygodniejsza w stosowaniu dla pacjentek, będzie cały czas dostępna. Oznacza to, że pacjentki obecnie leczone olaparybem w postaci kapsułek dla zachowania ciągłości terapii powinny mieć zaproponowaną zmianę terapii olaparybem na postać tabletkową, przy uwzględnieniu różnic w dawkowaniu, przed wyczerpaniem dostępności leku Lynparza® w postaci kapsułek, tj. do końca pierwszego kwartału 2022 r. Decyzja ta ma na celu minimalizację ryzyka błędów w dawkowaniu obu postaci leku oraz poprawę stosowania się pacjenta do zaleceń ze względu na wyższy komfort stosowania postaci tabletkowej leku Lynparza® względem postaci kapsułkowej w tym szczególnie mniejszej zalecanej liczby tabletek w porównaniu do zalecanej liczby kapsułek (zalecana całkowita dobowa dawka leku w postaci tabletkowej wynosi 600 mg tj. 2 tabletki po 150 mg dwa razy dziennie, zaś w postaci kapsułkowej 800 mg tj. 8 kapsułek 50 mg dwa razy dziennie).
Decyzja nie ma związku ze zmianą profilu bezpieczeństwa leku Lynparza® w postaci kapsułek.
Pomimo zawartości tej samej substancji farmakologicznie czynnej (olaparyb), nie można uznać tych dwóch postaci olaparybu za biorównoważne. Oznacza to, że jeden miligram olaparybu w postaci kapsułek nie odpowiada jednemu miligramowi olaparybu w postaci tabletek, stąd też różnice w dawkowaniu. Przy zastąpieniu produktu Lynparza® kapsułki (50 mg) produktem Lynparza® tabletki (100 mg i 150 mg) należy wziąć pod uwagę różnice w dawkowaniu obu produktów opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

WYNIKI Z ZAKRESU BZPIECZEŃSTWA OLAPARYBU STOSOWANEGO W MONOTERAPII Z BADANIA SOLO-1

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych identyfikowano wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zamaskowane badanie kliniczne III fazy o akronimie SOLO1, w którym oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (stadium III-IV według FIGO), surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię 1. linii opartą na związkach platyny [26]-[29].

Do badania włączono pacjentki w wieku ≥18 lat z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym (stadium III lub IV według klasyfikacji *International Federation of Gynecology and Obstetrics;* FIGO), histologicznie potwierdzonym surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.
Pacjentki z nowotworem w stadium III poddane były próbie przeprowadzenia cytoredukcji chirurgicznej przed rozpoczęciem chemioterapii lub po jej rozpoczęciu, ale przed zakończeniem leczenia. Pacjentki z nowotworem w stadium IV poddane były biopsji lub cytoredukcji chirurgicznej. Kryterium włączenia do

badania stanowiło potwierdzenie występowania patogennej lub prawdopodobnie patogennej germinalnej lub somatycznej mutacji w *BRCA1/2*, wykrytej na podstawie badań wykonywanych lokalnie lub centralnie za pomocą testu Myriad BRAC*Analysis* (lub w Chinach na podstawie badania próbki guza z użyciem dostępnych testów). Kryterium włączenia była także uprzednia chemioterapia oparta na pochodnych platyny (schematy zwierające karboplatynę lub cisplatynę [6-9 cykli]) bez bewacyzumabu, z uzyskaniem całkowitej odpowiedzi na leczenie (brak oznak choroby w badaniu obrazowym po chemioterapii lub prawidłowe stężenie antygenu CA-125) lub częściowej odpowiedzi na leczenie (≥30% zmniejszenie objętości guza w czasie trwania chemioterapii lub brak oznak choroby w badaniu obrazowym po chemioterapii ale stężenie antygenu CA-125 powyżej górnej granicy normy) [26].

W okresie od 3 września 2013 roku do 6 marca 2015 roku, łącznie 391 pacjentek spełniających kryteria włączenia do badania przydzielonych zostało losowo do dwóch grup:

- grupy kontrolnej, w której stosowano olaparyb w postaci tabletek w dawce 300 mg/2x dobę; N=260;
- grupy badanej, w której stosowano placebo 2x dobę, N=131.

Jedna pacjentka przydzielona do grupy kontrolnej, zdecydowała o wycofaniu z badania przed rozpoczęciem leczenia. Randomizację przeprowadzono centralnie ze stratyfikacją ze względu na rodzaj odpowiedzi po chemioterapii opartej na pochodnych platyny. Obie grupy były porównywalne pod względem cech demograficznych oraz klinicznych [26].

Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby potwierdzonej przez badacza na podstawie badań obrazowych, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, wersja 1.1), tak długo jak chora odnosiła korzyści z leczenia i nie spełniała kryteriów przerwania terapii. Badania metodą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wykonywane były przed rozpoczęciem badania, a następnie co 12 tygodni przez kolejne 3 lata, po czym - co 24 tygodnie aż do obiektywnej progresji choroby.
Po upływie 2 lat leczenia pacjentki bez oznak choroby kończyły terapię, a chore z częściową odpowiedzią mogły ją kontynuować w sposób zamaskowany. Po przerwaniu leczenia zgodnego z protokołem, chore mogły nadal otrzymywać terapię na zlecenie lekarza prowadzącego [26].

Mediana czasu leczenia w grupie badanej otrzymującej olaparyb wynosiła 24,6 miesięcy (zakres: 0,0 – 52,0 miesięcy) oraz 13,9 miesięcy w grupie kontrolnej, w której podawano placebo (zakres: 0,2 – 45,6 miesięcy).
Mediana okresu obserwacji (*follow-up*) wynosiła 40,7 miesięcy (IQR: 34,9 – 42,9 miesięcy) w grupie badanej, w której podawano olaparyb oraz 41,2 miesięcy (IQR: 32,2 – 41,6 miesięcy) w grupie kontrolnej otrzymującej placebo. Łącznie 123 pacjentki (47%) w grupie badanej oraz 35 pacjentek

(27%) ukończyło badanie/ leczenie w okresie 2 lat - zgodnie z protokołem, a odpowiednio 26 (10%) oraz 3 (2%) pacjentek kontynuowało leczenie w okresie dłuższym niż 2 lata.
Spośród pacjentek, które kontynuowały leczenie powyżej 2 lat, w momencie zbierania danych do pierwotnej analizy (17 maja 2018 roku), 13 chorych nadal otrzymywało olaparyb, a 1 chora – placebo [26].
Dodatkowo w abstraktach [28] i [29] przedstawiono dane z 5 letniego okresu obserwacji (tj. dane zbierane do 5 marca 2020 roku).

Dane odnośnie bezpieczeństwa terapii oceniane były w populacji obejmującej wszystkie pacjentki, które otrzymały ≥1 dawkę przydzielonego leku [26].

Przed rozpoczęciem leczenia większość pacjentek nie miała oznak choroby, wykazywała dobry stopień sprawności ogólnej oraz poziom antygenu CA-125 w zakresie normy. W odniesieniu do statusu mutacji *BRCA*, 210 pacjentek poddano randomizacji w oparciu o wyniki testów przeprowadzonych lokalnie, a 181 pacjentek zrandomizowano na podstawie wyniku testów wykonanych centralnie [26].

Wyniki testowania centralnego wykazały, że 388 z 391 pacjentek było nosicielkami mutacji *BRCA1/2*, u 1 chorej rozpoznano wariant mutacji *BRCA* o niepewnym znaczeniu, a u 2 pacjentek – dziki typ *BRCA*. Dodatkowe badania u 2 pacjentki z dzikim typem *BRCA* wykazały obecność somatycznych mutacji *BRCA*. Z grupy 210 pacjentek z rozpoznaniem mutacji *BRCA* w lokalnych ośrodkach, u 207 (99%) chorych mutacje zostały potwierdzone w testach centralnych [26].

Tabela 95. Opis metodyki badania o akronimie SOLO1 [26].

Opis metodyki badania	
Metodyka badania	Badanie RCT III fazy, wieloośrodkowe (15 państw), prospektywne, podwójnie zaślepione, grupy równoległe. Rodzaj testowanej hipotezy: *superiority* względem placebo. Główne kryteria włączenia: - wiek ≥18 lat, - nowo zdiagnozowany, zaawansowany (stadium III lub IV według *FIGO*), histologicznie potwierdzony surowiczy lub endometrialny rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, - potwierdzenie patogennej lub potencjalnie patogennej germinalnej lub somatycznej mutacji w *BRCA1/2*, - wcześniejsza chemioterapia oparta na pochodnych platyny (bez bewacyzumabu), w czasie której uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, - świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu. Powyższe kryteria włączenia pochodzą z pełnotekstowej publikacji [26]. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych opisane zostały w Aneksie (rozdz. 14.4.) na podstawie danych z suplementu do publikacji [26].
Populacja	Dorosłe pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym, surowiczym lub endometrialnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.
Grupa badana	Olaparyb, N=260.
Grupa kontrolna	Placebo, N=131.

Opis metodyki badania	
Okres leczenia i obserwacji	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu. Po upływie 2 lat leczenia chore z całkowitą odpowiedzią na leczenie kończyły terapię, a chore z częściową odpowiedzią mogły ją kontynuować w sposób zamaskowany.
Dawka	Olaparyb w postaci tabletek – 300 mg/ 2x na dobę. **Dawkowanie olaparybu zgodne z zalecanym w ChPL Lynparza®** [19]/ **programem lekowym B.50 [230].**
Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji	Jedna pacjentka przydzielona do grupy kontrolnej, zdecydowała o wycofaniu z badania przed rozpoczęciem leczenia. W momencie odcięcia danych w marcu 2019 leczenie przerwało (w większości z powodu progresji choroby): -grupa badana: 331 (61,9%) osób; -grupa kontrolna: 194 (72,7%) osób. Z okresu obserwacji utracono tylko jedną osobę w grupy badanej.
Oceniane punkty końcowe	**Definicja**
Czas przeżycia wolny od progresji; PFS	Pierwszorzędowy punkt końcowy Czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby (na podstawie badań obrazowych [tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny], według zmodyfikowanych kryteriów RECIST 1.1.) lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn - w ocenie badacza. Analizy wrażliwości: - czas przeżycia wolny od progresji (w oparciu o RECIST) w ocenie centralnej, niezależnej komisji (w sposób zamaskowany), - inne analizy parametru PFS, uwzględniające m.in. możliwy błąd utraty pacjentów lub możliwe informatywne cenzorowanie.
Czas przeżycia do drugiej progresji; PFS2	Czas od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn.
Parametry oceniane po wystąpieniu progresji	Czas od randomizacji do rozpoczęcia pierwszej kolejnej terapii lub zgonu. Czas od randomizacji do rozpoczęcia drugiej kolejnej terapii lub zgonu.
Czas przeżycia całkowitego; OS	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn.
Jakość życia (HRQoL)	Jakość życia oceniano za pomocą wskaźnika *Trial Outcome Index* określanego w oparciu o kwestionariusz *Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Cancer* (FACT-O) oraz kwestionariusz EQ-5D-5L.
Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia niepożądane oceniano i klasyfikowano zgodnie z kryteriami *Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) wersja 4.0.
Metodyka oceny punktów końcowych	
Analizę skuteczności klinicznej oraz ocenę jakości życia przeprowadzono w populacji ITT tj. u wszystkich pacjentek poddanych randomizacji, niezależnie od tego czy ostatecznie zostały poddane zaplanowanej interwencji, czy nie. Dane odnośnie bezpieczeństwa terapii oceniane były w populacji obejmującej wszystkie pacjentki, które otrzymały ≥1 dawkę przydzielonego leku.	

Ponieważ wartość dowodowa wyników przedstawionych w abstraktach konferencyjnych jest z definicji niższa, w niniejszym opracowaniu przedstawiono przede wszystkim wyniki pochodzące z głównej pełnotekstowej publikacji [26] (wraz z Suplementem) które uzupełniono danymi abstraktów konferencyjnych, zawierających dodatkowe dane [27], [28], [29].

Zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia

W poniższej tabeli zestawiono zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, sklasyfikowane zgodnie z kryteriami NCI-CTCAE 4.0, które raportowano u co najmniej 15% pacjentów w którejkolwiek z grup w trakcie leczenia lub do 30 dni po jego przerwaniu.

Większość obserwowanych zdarzeń niepożądanych cechowała się łagodnym (stopień 1.) lub umiarkowanym (stopień 2.) nasileniem [26].

Tabela 96. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane o jakimkolwiek stopniu nasilenia, które wystąpiły u ≥15% pacjentów w którejkolwiek z grup* (n, %) [26].

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana olaparyb N=260	Grupa kontrolna placebo N=130	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Jakiekolwiek	256 (98%)	120 (92%)	1,07 [1,02; 1,14]	<0,05	16 [8; 47]
Nudności	201 (77%)	49 (38%)	2,05 [1,65; 2,61]	<0,05	2 [2; 3]
Zmęczenie lub astenia	165 (63%)	54 (42%)	1,53 [1,23; 1,93]	<0,05	4 [3; 8]
Wymioty	104 (40%)	19 (15%)	2,74 [1,79; 4,28]	<0,05	3 [2; 6]
Anemia#	101 (39%)	13 (10%)	3,88 [2,32; 6,68]	<0,05	3 [2; 4]
Biegunka	89 (34%)	32 (25%)	1,39 [0,99; 1,98]	>0,05	-
Zaparcie	72 (28%)	25 (19%)	1,44 [0,97; 2,17]	>0,05	-
Zaburzenia smaku	68 (26%)	5 (4%)	6,80 [2,94; 16,16]	<0,05	4 [3; 6]
Artralgia (bóle stawów)	66 (25%)	35 (27%)	0,94 [0,67; 1,35]	>0,05	-
Ból brzucha	64 (25%)	25 (19%)	1,28 [0,86; 1,94]	>0,05	-
Neutropenia$	60 (23%)	15 (12%)	2,0 [1,20; 3,39]	<0,05	8 [5; 28]
Ból głowy	59 (23%)	31 (24%)	0,95 [0,66; 1,40]	>0,05	-
Zawroty głowy	51 (20%)	20 (15%)	1,28 [0,81; 2,05]	>0,05	-
Zmniejszony apetyt	51 (20%)	13 (10%)	1,96 [1,13; 3,48]	<0,05	10 [6; 50]
Ból nadbrzusza	46 (18%)	17 (13%)	1,35 [0,82; 2,27]	>0,05	-
Niestrawność	43 (17%)	16 (12%)	1,34 [0,80; 2,30]	>0,05	-
Kaszel	42 (16%)	28 (22%)	0,75 [0,49; 1,15]	>0,05	-
Ból pleców	40 (15%)	16 (12%)	1,25 [0,74; 2,15]	>0,05	-
Duszność	39 (15%)	7 (5%)	2,79 [1,32; 5,99]	<0,05	10 [6; 31]
Trombocytopenia&	29 (11%)	5 (4%)	2,90 [1,20; 7,15]	<0,05	13 [8; 62]

*Niektórzy pacjenci doświadczyli więcej niż 1 zdarzenia niepożądanego. **obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; #dane obejmują chorych z anemią, obniżonym stężeniem hemoglobiny, obniżonym hematokrytem, obniżoną liczbą czerwonych krwinek, erytropenią, anemią makrocytową, anemią normochromatyczną, anemią normochromatyczną normocytową lub anemią normocytową. $ dane obejmują chorych z neutropenią, gorączką neutropeniczną, posocznicą neutropeniczną, infekcją neutropeniczną, obniżoną liczbą neutrofilów, idiopatyczną neutropenią, granulocytopenią, obniżoną liczbą granulocytów lub agranulocytozą. & trombocytopenia wystąpiła u mniej niż 15% chorych w każdej z grup, niemniej została uwzględniona w tabeli w celu określenia hematologicznego profilu bezpieczeństwa badanej interwencji. Dane obejmują chorych z trombocytopenią, zmniejszoną produkcją płytek krwi, obniżoną liczbą trombocytów lub obniżonym hematokrytem płytkowym.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu względem placebo wykazało:

- brak istotnych statystycznie (p>0,05) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
  - biegunki, zaparcia, artralgii, bólu brzucha, bólu głowy, zawrotów głowy, bólu w nadbrzuszu, niestrawności, kaszlu lub bólu pleców o jakimkolwiek stopniu nasilenia,
- istotnie statystycznie (p<0,05) większe ryzyko wystąpienia:
  - jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia, a także: nudności, zmęczenia/ astenii, wymiotów, anemii, zaburzeń smaku, neutropenii, zmniejszonego apetytu, duszności lub trombocytopenii o jakimkolwiek stopniu nasilenia.

Zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane o nasileniu 3-4 stopnia raportowane w obu grupach [26].

Tabela 97. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia (n, %) [26].

Zdarzenie niepożądane o 3-4 stopniu nasilenia	Grupa badana olaparyb N=260	Grupa kontrolna placebo N=130	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Jakiekolwiek	102 (39%)	24 (18%)	RR=2,13 [1,46; 3,17]	<0,05	4 [3; 8]
Nudności	2 (1%)	0 (0,0%)	Peto OR= 4,50 [0,24; 85,42]	>0,05	-
Zmęczenie lub astenia	10 (4%)	2 (2%)	RR=2,50 [0,63; 10,08]	>0,05	-
Wymioty	1 (<1%)	1 (1%)	RR=0,50 [0,05; 4,77]	>0,05	-
Anemia#	56 (22%)	2 (2%)	RR=14,00 [3,89; 51,74]	<0,05	5 [3; 6]
Biegunka	8 (3%)	0 (0,0%)	Peto OR= 4,61 [1,05; 20,30]	<0,05	32 [16; 587]
Ból brzucha	4 (2%)	1 (1%)	RR=2,00 [0,31; 13,26]	>0,05	-
Neutropenia$	22 (9%)	6 (5%)	RR=1,83 [0,79; 4,33]	>0,05	-
Ból głowy	1 (<1%)	3 (2%)	RR=0,17 [0,02; 1,15]	>0,05	-
Zawroty głowy	0 (0,0%)	1 (<1%)	Peto OR= 0,05 [0,001; 3,18]	>0,05	-
Trombocytopenia&	2 (1%)	2 (2%)	RR=0,50 [0,09; 2,81]	>0,05	-

**obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych; #dane obejmują chorych z anemią, obniżonym stężeniem hemoglobiny, obniżonym hematokrytem, obniżoną liczbą czerwonych krwinek, erytropenią, anemią makrocytową, anemią normochromatyczną, anemią normochromatyczną normocytową lub anemią normocytową. $ dane obejmują chorych z neutropenią, gorączką neutropeniczną, posocznicą neutropeniczną, infekcją neutropeniczną, obniżoną liczbą neutrofilów, idiopatyczną neutropenią, granulocytopenią, obniżoną liczbą granulocytów lub agranulocytozą. & dane obejmują chorych z trombocytopenią, zmniejszoną produkcją płytek krwi, obniżoną liczbą trombocytów lub obniżonym hematokrytem płytkowym.

Porównanie bezpieczeństwa stosowania olaparybu względem placebo wykazało:

- brak istotnych statystycznie (p>0,05) różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:
  - nudności, zmęczenia/ astenii, wymiotów, bólu brzucha, neutropenii, bólu głowy, zawrotów głowy lub trombocytopenii o nasileniu 3-4 stopnia,
- istotnie statystycznie (p<0,05) większe ryzyko wystąpienia:
  - jakichkolwiek działań niepożądanych o nasileniu 3-4 stopnia, w tym anemii lub biegunki o nasileniu 3-4 stopnia.

W trakcie badania nie raportowano wystąpienia: zaparć, zaburzenia smaku, bólu stawów, zmniejszenia apetytu, bólu w nadbrzuszu, niestrawności, kaszlu, bólu pleców i duszności o nasileniu 3 lub 4 stopnia [26].

Ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane

Tabela 98. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; ciężkie zdarzenia niepożądane (n, %) [26].

Punkt końcowy	Grupa badana olaparyb N=260	Grupa kontrolna placebo N=130	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Ciężkie zdarzenia niepożądane	55** (21%)	16** (12%)	1,72 [1,04; 2,89]	<0,05	11 [6; 130]

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

W porównaniu do placebo stosowanie olaparybu wiązało się z istotnie większym (o 72%) ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (21% vs 12%; NNH=11).

Do najczęściej obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych należała anemia, którą raportowano u 6,5% chorych w grupie badanej [26]. Różnica względem grupy kontrolnej, w której nie obserwowano żadnego przypadku ciężkiej anemii była istotna statystycznie (Peto OR=4,78; 95% CI: 1,71; 13,39; NNH=15; 95% CI: 9; 27). Poza infekcją dróg moczowych, którą raportowano tylko u 1,2% chorych w grupie badanej (nieistotna statystycznie różnica względem grupy kontrolnej), pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie badanej występowały z częstością <1%.

Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem

W czasie leczenia oraz do 30 dni od przerwania leczenia nie raportowano żadnego działania/ zdarzenia niepożądanego, które zakończyło się zgonem [26].

Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania

Tabela 99. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane będące przyczyną trwałego wycofania z badania (n, %) [26].

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana olaparyb N=260	Grupa kontrolna placebo N=130	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania z badania	30 (12%)	3 (2%)	5,00 [1,67; 15,28]	<0,05	10 [7; 24]

** obliczone przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które wiązały się z koniecznością wycofania z badania było

istotnie większe w grupie badanej poddanej leczeniu olaparybem niż w grupie kontrolnej (12% vs 2%; NNH=10).

Do zdarzeń niepożądanych, które najczęściej prowadziły do przerwania leczenia i wycofania chorych z badania należały: nudności, anemia i zmęczenie [26]. W porównaniu z grupą kontrolną, nie raportowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wycofania z badania z powodu: nudności (2,3% vs 0,8%; RR=3,00; 95% CI: 0,48; 18,90), anemii (2,3% vs 0,0%; Peto OR=4,57; 95% CI: 0,83; 25,23) lub zmęczenia (1,5% vs 0,8%; RR=2,00; 95% CI: 0,31; 13,26).

Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki lub tymczasowego przerwania dawkowania

Zdarzenia niepożądane były najczęściej opanowywane za pomocą modyfikacji dawkowania, nie zaś trwałego wycofania z badania [26].

Tabela 100. Profil bezpieczeństwa olaparybu względem placebo; zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki lub chwilowego przerwania dawkowania (n, %) [26].

Zdarzenie niepożądane	Grupa badana olaparyb N=260	Grupa kontrolna placebo N=130	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNH [95% CI]**
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	74 (28%)	4 (3%)	9,25 [3,65; 24,06]	<0,05	3 [3; 5]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania dawkowania	135 (52%)	22 (17%)	3,07 [2,09; 4,61]	<0,05	2 [2; 3]

W porównaniu do placebo stosowanie olaparybu wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych, które wymagały redukcji dawki leku (28% vs 3%; NNH=3) lub chwilowego przerwania dawkowania (52% vs 17%; NNH=2).

Intensywność dawki

Względna intensywność dawki definiowana była jako procent otrzymanej, rzeczywistej dawki leku względem dawki zaplanowanej do podania, do momentu przerwania leczenia.

Mediana względnej intensywności dawki wynosiła 96,2% (zakres: 39-100) w grupie badanej oraz 99,7% (zakres: 59-100) w grupie kontrolnej.

Nowotwory wtórne

Ostra białaczka szpikowa wystąpiła u 3 z 260 pacjentek z grupy badanej (1%). Wszystkie 3 przypadki choroby rozpoznano po upływie ponad 30 dni od zakończenia terapii olaparybem (odpowiednio po: 14,3; 24,9 oraz 17,0 miesiącach od ostatniej dawki leku). Jedna z ww. chorych przerwała terapię olaparybem ze względu na przewlekłą neutropenię oraz anemię; druga chora przerwała leczenie ze względu na infekcje górnych dróg oddechowych i potwierdzenie progresji choroby, a trzecia pacjentka

zakończyła 2-letni okres leczenia. Wszystkie 3 przypadki rozpoznania ostrej białaczki szpikowej zakończyły się zgonem.

Należy podkreślić, że ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia zespołu mielodysplastycznego lub ostrej białaczki szpikowej, agencja EMA zdecydowała o ograniczeniu czasu leczenia olaparybem do 2 lat w przypadku pacjentek, które osiągnęły całkowitą odpowiedź na leczenie (brak objawów choroby w badaniu radiologicznym).
Jednakże, wyniki przeprowadzonych analiz wykazały, że ryzyko zespołu mielodysplastycznego/ ostrej białaczki szpikowej jest głównie związane z czasem ekspozycji na chemioterapię opartą na związkach platyny, niż z czasem ekspozycji na olaparyb. Ponieważ nie można wykluczyć związku pomiędzy długotrwałym stosowaniem olaparybu a rozwojem zespołu mielodysplastycznego/ ostrej białaczki szpikowej, incydenty te są ściśle monitorowane.
Nowy pierwotny nowotwór zdiagnozowano u 5 (2%) oraz u 3 (2%) pacjentek, odpowiednio z grupy badanej oraz kontrolnej. Raka piersi rozpoznano u 3 (1,2%) chorych w grupie badanej oraz 3 (2,3%) pacjentek z grupie kontrolnej. Pozostałe dwa przypadki z grupy badanej obejmowały raka głowy i szyi oraz raka tarczycy [26].

Inne zdarzenia niepożądane

Zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc raportowano u 5 (2%) pacjentek z grupy badanej, z czego 3 przypadki nie były określone jako poważne [26].

Subanalizy opisane w abstraktach konferencyjnych

W abstrakcie konferencyjnym [27] z 2019 roku opisano wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa stosowania olaparybu w ramach badania SOLO1 dla ogólnej populacji chorych.

Mediana czasu do pierwszego wystąpienia najczęstszych zdarzeń niepożądanych (tj. nudności, wymiotów, zmęczenia/ astenii, anemii), a także wystąpienia neutropenii i trombocytopenii wynosiła <3 miesiące. Pierwszy epizod trwał krócej niż 2 miesiące (mediana), za wyjątkiem zmęczenia/ astenii, które utrzymywały się <4 miesiące. Jak podkreślono w referencyjnej publikacji [27], zdarzenia niepożądane obserwowane u pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym, nabłonkowym rakiem jajnika były kontrolowane za pomocą leczenia objawowego lub/ i modyfikacji dawkowania, a niewielki odsetek chorych przerwał leczenie z powodu złej tolerancji terapii.

W abstraktach konferencyjnych [28] i [29] przedstawiono dane z 5-letniego okresu obserwacji (tj. zbierane do marca 2020 roku).

Profil bezpieczeństwa olaparybu był zgodny z wcześniejszymi obserwacjami. Nie zgłoszono żadnych nowych przypadków zespołu mielodysplastycznego ani ostrej białaczki szpikowej, a częstość występowania nowych pierwotnych nowotworów złośliwych pozostawała zrównoważona między ramionami (7/260 [3%] w grupie leczonej olaparybem i 5/130 [4%] w grupie leczonej placebo; RR=0,70 [95% CI: 0,24; 2,06]).

15.7. WYNIKI I WNIOSKI Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH

Jedynym zidentyfikowanym w czasie analizy referencji przeglądów systematycznych badaniem dotyczącym zastowania olaparybu w leczeniu pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z HRD było badanie PAOLA-1, w którym oceniano efektywność olaparybu stosowanego w leczeniu podtrzymującym wraz z bewacyzumabem względem placebo z bewacyzumabem.

Tabela 101. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych (przeglądów systematycznych), dotyczących zastosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Przeglądy systematyczne z meta-analizą			
Ruscito i wsp. 2020 [30] **(ocena w skali AMSTAR: niska)**	Przeprowadzony przegląd systematyczny z meta-analizą miał na celu analizę dostępnych wyników leczenia z zastosowaniem inhibitorów PARP (PARPi), podawanego jako monoterapia lub w skojarzeniu z chemioterapią i/lub terapiami celowanymi w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pierwotnego jak i nawrotowego raka jajnika.	Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych: PubMed, Embase i Scopus w okresie do grudnia 2019 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: "[Parp-Inhibitor] AND [ovar]". Przeszukano również listy bibliograficzne zidentyfikowanych badań zakwalifikowanych do włączenia. <u>Kryteria włączenia badań od meta-analizy</u>: -badania RCT II lub III fazy, -badania opublikowane w języku angielskim, -badania oceniające efektywność kliniczną PARPi stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią i/lub terapiami celowanymi względem placebo, chemioterapii lub samej terapii	Ostatecznie do meta-analizy włączono 12 badań (opisanych w 13 referencjach), w których łącznie oceniono 5 171 pacjentów (od 75 do 1 140 pacjentów w jednym badaniu). Tylko jedno badanie – PAOLA-1 dotyczyło porównania efektywności PARPi w skojarzeniu z terapią celowaną względem placebo w skojarzeniu z terapią celowaną stosowanych w leczeniu podtrzymującym raka jajnika (olaparyb + bewacyzumab vs placebo + bewacyzumab). Biorąc pod uwagę, że przedmiotem niniejszej analizy jest ocena efektywności olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem, a nie wszystkich PARPi, poniżej przedstawiono przede wszystkim omówione w ramach opracowania wtórnego Ruscito i wsp. 2020 [30] wyniki badania PAOLA-1, na końcu zamieszczając najważniejsze wnioski płynące z omawianego opracowania wtórnego dotyczące efektywności PARPi w terapii raka jajnika. <u>Wyniki dotyczące badania PAOLA-1</u> Do badania PAOLA-1 włączono 806 pacjentek, z czego 537 chorych stosowało olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem przez 3-9 tygodni po ostatnim podaniu chemioterapii, a 269 pacjentek przyjmowało placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem. Wyniki badania wykazały istotne statystycznie wydłużenie PFS w przypadku pacjentek stosujących olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem (niezależnie od obecności mutacji *BRCA* czy występowania zaburzeń procesów rekombinacji homologicznej) w porównaniu chorych stosujących placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem – HR= 0,59; 95% CI: 0,49–0,72; p < 0,00001 dla ogólnej populacji pacjentów, HR= 0,31; 95% CI: 0,20–0,47; p < 0,00001 dla subpopulacji pacjentek z potwierdzoną obecnością germinalnej lub somatycznej mutacji genu *BRCA* oraz HR= 0,71; 95% CI: 0,58–0,87; p = 0,001 dla subpopulacji pacjentek, u których nie stwierdzono mutacji genu *BRCA*. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem względem placebo w skojarzeniu z bewacyzumabem w zakresie PFS raportowano dla subpopulacji pacjentów z HRD-

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		celowanej, -badania dotyczące pacjentów z pierwotnym lub nawrotowym rakiem jajnika. W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PAOLA-1, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Ruscito i wsp. 2020 [30], było te jedynym badaniem dotyczącym stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii raka jajnika.	negatywnym rakiem jajnika (HR=1,00; 95% CI: 0,75–1,34; p = 0,06). <u>Ogólne wnioski dotyczące efektywności PARPi w terapii raka jajnika</u> Uzyskane wyniki wskazały, że PARPi odpowiadają za znaczną poprawę PFS zarówno w leczeniu pierwotnego jaki i nawrotowego raka jajnika, niezależnie od schematu ich podawania i od statusu mutacji *BRCA* pacjentów. Ponadto, w przypadku pacjentów z HRD-dodatnim pierwotnym lub nawrotowymrakiem jajnika progresja choroby następowała znacznie później po podaniu PARPi w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią/terapią celowaną, w porównaniu do wykorzystania placebo/ braku zastosowania PARPi. W zakresie bezpieczeństwa wyniki wykazały, że PARPi zwiększają ryzyko wystąpienia ciężkiej niedokrwistości. Dodatkowo, silne zmęczenie występowało częściej u pacjentów stosujących PARPi w połączeniu z chemioterapią oraz PARPi z bewacyzumabem, względem zastosowania placebo/ braku zastosowania PARPi. Z kolei stosowanie PARPi wraz z lekami przeciwangiogennymi, w porównaniu do monoterapii PARPi, wiązało się ze znacznie większym ryzykiem występowania ciężkiego nadciśnienia tętniczego, ale znacznie mniejsze ryzyko występowania nadciśnienia o 3-4 stopniu nasilenia, stwierdzono u osób stosujących PARPi w skojarzeniu z bewacyzumabem w porównaniu do monoterapii bewacyzumabem. Podsumowując, PARPi są dobrą opcją leczenia zarówno pacjentów z pierwotnym, jak i nawrotowym rakiem jajnika, przy stosunkowo małej częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.
Gong i wsp. 2020 [31] **ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska**	Celem przeprowadzonej meta-analizy sieciowej była ocena efektywności leczenia schematów z zastosowaniem PARPi u pacjentek z rakiem jajnika z mutacjami w genie *BRCA*, u których wystąpiła odpowiedź na chemioterapię I linii opartej na związkach platyny (olaparyb+bewacyzumab; weliparyb + chemioterapia; olaparyb) lub u pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika wrażliwym za związki platyny (olaparyb, rukaparyb, niraparyb).	Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych: PubMed, Embase, and Cochrane Library z wykorzystaniem słów kluczowych: 'Ovarian neoplasm', 'PARP inhibitor', 'Olaparib', 'AZD2281', 'Rucaparib" 'AG014699" 'Talazoparib', 'BMN673', 'Veliparib', 'ABT888', i 'Niraparib. <u>Kryteria włączenia badań od meta-analizy</u>: -publikacje w języku angielskim, - prospektywne badania RCT fazy III, - badania dotyczące kobiet z histologicznie potwierdzonym rakiem jajnika,	Do meta-analizy włączono ostatecznie 8 badań uwzględniających łącznie 6 378 pacjentów. Pięć badań dotyczyło zastosowania PARPi (badania SOLO1, PRIMA, VELIA, PAOLA1) a jedno bewacyzumabu (GOG-0218) w terapii pacjentek z rakiem jajnika odpowiadającym na chemioterapię I rzutu. Z kolei 3 badania dotyczyły zastosowania PARPi w terapii nawrotowego, platynowrażliwego raka jajnika (badania SOLO2, ARIELS, NOVA). Poniżej przedstawiono jedynie wyniki dotyczące zastosowania PARPi w terapii raka jajnika odpowiadającego na chemioterapię I rzutu, w kohortach pacjentów z mutacjami w obrębie genu

<table>
<tr><th>Referencja</th><th>Cel opracowania</th><th>Metodyka</th><th>Wyniki i wnioski</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>-badania w których pacjentów przydzielano do grupy stosującej PARPi oraz z grupy placebo,
-badania z dostępnymi danymi ilościowymi, które mogły zostać wykorzystane w meta-analizie.

W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PAOLA-1, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Gong i wsp. 2020 [31], było to jedyne badanie dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii raka jajnika.</td><td>BRCA.

Oszacowane wartości HR [95%CI] w zakresie PFS
<table>
<tr><th colspan="6">HR określone z wykorzystaniem tradycyjnej meta-analizy</th></tr>
<tr><td rowspan="5">HR określone z wykorzysta-niem meta-analizy sieciowej</td><td>Olaparyb + bewacyzumab</td><td>-</td><td>0,31 [0,20; 0,47]</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>0,64 [0,23; 1,76]</td><td>Weliparyb + chemioterapia</td><td>-</td><td>-</td><td>0,35 [0,14; 0,87]</td></tr>
<tr><td>0,31 [0,20; 0,47]</td><td>0,49 [0,19; 1,22]</td><td>Bewacyzumab</td><td>-</td><td>0,72 [0,63; 0,82]</td></tr>
<tr><td>0,74 [0,44; 1,27]</td><td>1,17 [0,45; 3,04]</td><td>2,40 [1,75; 3,29]</td><td>Olaparyb</td><td>0,30 [0,23; 0,41]</td></tr>
<tr><td>0,22 [0,14; 0,35]</td><td>0,35 [0,14; 0,87]</td><td>0,72 [0,63; 0,82]</td><td>0,30 [0,23; 0,40]</td><td>Placebo</td></tr>
</table>
Wartości HR (95% CI) <1 wskazują na przewagę PARPi. Pogrubione wartości wskazują na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami.

Przeprowadzona meta-analiza wykazała, że w porównaniu do placebo wszystkie uwzględnione w analizie PARPi (w tym olaparyb stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem) wydłużają PFS u pacjentek z rakiem jajnika, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie chemioterapią. Jednak wyniki meta-analizy sieciowej w większości przypadków nie wskazały istotnych statystycznie różnic w zakresie HR dla PFS pomiędzy analizowanymi schematami PARPi w terapii pacjentek z rakiem jajnika, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie chemioterapią I linii opartej na związkach platyny. Nie wykazano ponadto istotnych różnic pomiędzy zastosowaniem olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem olaparybu w monoterapii.

Oszacowane wartości OR [95%CI] dla zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia
<table>
<tr><th colspan="6">OR określone z wykorzystaniem tradycyjnej meta-analizy</th></tr>
<tr><td rowspan="5">OR określone z wykorzysta-niem meta-analizy sieciowej</td><td>Olaparyb + bewacyzumab</td><td>-</td><td>1,43 [1,16; 1,77]</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>1,19 [0,91; 1,56]</td><td>Weliparyb + chemioterapia</td><td>-</td><td>-</td><td>1,64 [1,44; 1,87]</td></tr>
<tr><td>1,43 [1,16; 1,77]</td><td>1,20 [1,02; 1,43]</td><td>Bewacyzumab</td><td>-</td><td>1,36 [1,22; 1,52]</td></tr>
<tr><td>0,89 [0,53; 1,46]</td><td>0,75 [0,46; 1,18]</td><td>0,89 [0,53; 1,46]</td><td>Olaparyb</td><td>2,16 [1,38; 3,39]</td></tr>
<tr><td>1,94 [1,54; 2,47]</td><td>1,64 [1,44; 1,87]</td><td>1,36 [1,22; 1,52]</td><td>2,18 [1,42;3,50]</td><td>Placebo</td></tr>
</table>
OR – iloraz szans. Wartości OR (95% CI) <0 wskazują na przewagę PARPi. Pogrubione wartości wskazują</td></tr>
</table>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami. Przeprowadzona meta-analiza wykazała, że w porównaniu do placebo wszystkie uwzględnione w analizie PARPi (w tym olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem) zwiększają ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia u pacjentek z rakiem jajnika, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie chemioterapią. Jednak wyniki meta-analizy sieciowej w większości przypadków nie wskazały istotnych statystycznie różnic w zakresie OR dla zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia pomiędzy analizowanymi schematami PARPi w terapii pacjentek z rakiem jajnika, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie chemioterapią I linii opartej na związkach platyny. Nie wykazano ponadto istotnych różnic pomiędzy zastosowaniem olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem olaparybu w monoterapii, w zakresie szansy wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia.
Liu i wsp. 2021 [37] **ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska**	Przeprowadzony przegląd systematyczny z meta-analizą miał na celu analizę efektywności klinicznej bewacyzumabu stosowanego w skojarzeniu z różnymi terapiami, w leczeniu zaawansowanego nabłonkowego raka jajnika.	Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych: Medline, Embase, Cochrane, OvidSP, web of Science w marcu 2020 roku; poszukiwano artykułów opublikowanych między styczniem 2010 roku a marcem 2020 roku. Przeszukano ponadto rejestr badań klinicznych clinicatrials.gov oraz strony konferencji naukowych *American Society of Clinical Oncology*, *European Society of Medical Oncology* i *Society of Gynecology Oncology*. Wykorzystano słowa kluczowe: "bevacizumab", "Avastin", i "ovarian cancer" oraz ich synonimy, w różnych kombinacjach. Nie stosowano ograniczeń dotyczących języka w trakcie opracowywania strategii wyszukiwania, natomiast na etapie selekcji na podstawie na podstawie tytułów i abstraktów ograniczano się do badań opublikowanych po angielsku lub francusku.	Ostatecznie do meta-analizy włączono 35 badań, a 7 zostało wykorzystanych w meta-analizie. Tylko jedno badanie – PAOLA-1 dotyczyło porównania efektywności olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem bewacyzumabu z placebo, w populacji pacjentek z nowo rozpoznanym, zaawansowanym rakiem jajnika. Biorąc pod uwagę, że przedmiotem niniejszej analizy jest ocena efektywności olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem, a nie samego bewacyzumabu, poniżej przedstawiono przede wszystkim omówione w ramach opracowania wtórnego Liu i wsp. 2021 [37] wyniki badania PAOLA-1, na końcu zamieszczając najważniejsze wnioski płynące z omawianego opracowania wtórnego dotyczące efektywności bewacyzumabu w terapii raka jajnika. <u>Wyniki dotyczące badania PAOLA-1</u> W ramach opracowania nie wykorzystano bezpośrednio wyników badania PAOLA-1, w celu oceny skuteczności bewacyzumabu, ponieważ głównym celem tego badania była ocena dodania olaparybu do schematu zawierającego bewacyzumab. Niemniej jednak, wstępnie zdefiniowane analizy w podgrupach z mutacjami *BRCA* wykazały, że niezależnie od wyniku chirurgicznego (całkowita resekcja makroskopowa vs niecałkowita resekcja, obecność choroby resztkowej lub brak choroby resztkowej), współczynnik ryzyka dla PFS faworyzuje olaparyb z bewacyzumabem w porównaniu do placebo z bewacyzumabem. Status HRD guza wskazuje jednak, że nie ma różnicy w PFS u pacjentów z ujemnym lub nieznanym wynikiem HRD otrzymujących olaparyb i bewacyzumab w porównaniu z placebo i bewacyzumabem. Wyniki z zakresu PFS [mediana, miesiące] z badania PAOLA-1 (grupa badana – olaparyb+bewacyzumab vs grupa kontrolna – placebo+bewacyzumab): - populacja ogólna z nowo zdiagnozowanym rakiem w stadium III-IV: 22,1 vs 16,6 miesiąca; HR=0,59

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		Kryteria włączenia badań: - badania w których uczestniczyły dorosłe pacjentki z zaawansowanym (stadium III i IV wg FIGO) lub nawrotowym nabłonkowym rakiem jajnika, niezależnie od typu histologicznego; -badania w których stosowano jakąkolwiek systemową terapię zawierającą bewacyzumab, w I lub w kolejnych liniach leczenia (w tym w ramach leczenia podtrzymującego); - badania oceniające następujące punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, zdarzenie niepożądane o 3 stopniu nasilenia, ciężkie zdarzenia niepożądane; -badania RCT II lub III fazy, badania jednoramienne II fazy; -badania opublikowane w języku angielskim lub francuskim; - publikacje pełnotekstowe lub abstrakty. Kryteria wykluczenia: - badania, w których oceniano inne leki anty-angiogenne, - badania, w których uczestniczyło mniej niż 10 pacjentów; - badania, w których nie przedstawiono dojrzałych danych z zakresu przeżycia; - badania nieeksperymentalne,	[95% CI: 0,49; 0,72]; - subpopulacja z mutacjami *BRCA*: 37,2 vs 21,7 miesiąca; HR=0,31 [95% CI: 0,20; 0,47]. Badania dla komparatorów: ICON7 (chemioterapia+bewacyzumab, bewacyzumab vs chemioterapia), pacjentki nowo zdiagnozowane: - PFS [mediana, miesiące] populacja ogólna: 19,9 vs 17,5 miesiąca; HR=0,93 [95% Ci: 0,83; 1,05]; - PFS [mediana, miesiące] subpopulacja wysokiego ryzyka: 16,0 vs 10,5 miesiąca; HR=0,73 [0,61; 0,88]; - OS [mediana, miesiące] populacja ogólna: 58,0 vs 58,6 miesiąca, HR=0,99 [0,85; 1,14]; - OS [mediana, miesiące]: 39,7 vs 30,2 miesiąca, HR=0,78 [0,63; 0,97]. GOG-0218 (chemioterapia+bewacyzumab, bewacyzumab vs chemioterapia), pacjentki nowo zdiagnozowane: - PFS [mediana, miesiące], stadium III-IV: 14,1 vs 10,3; HR=0717 [95% CI: 0,625; 0,824]; - OS [mediana, miesiące], stadium III-IV: 43,4 vs 41,1 miesiąca; HR=0,96 [95% Ci: 0,85; 1,09]. Ogólne wnioski dotyczące efektywności bewacyzumabu w leczeniu raka jajnika: Schematy terapeutyczne zawierające bewacyzumab wiążą się ze znaczącymi korzyściami w zakresie PFS w zaawansowanym i nawrotowym nabłonkowym raku jajnika. Chociaż różnica w zakresie OS nie osiągnęła istotności statystycznej w leczeniu pierwszego rzutu, zastosowanie bewacyzumabu wiązało się z istotną poprawą przeżycia w leczeniu nawrotowego raka jajnika.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		obserwacyjne i przedkliniczne, badania w których w obu ramionach stosowano bewacyzumab; - książki, rozdziały w książkach i rozprawy doktorskie. W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PAOLA-1, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Liu i wsp. 2021 [37], było to jedyne badanie dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii raka jajnika.	
Yang i wsp. 2020 [39] **ocena w skali AMSTAR2: niska**	Przeprowadzony przegląd systematyczny z meta-analizą, który miał na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika.	Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych: PubMed, Web of Science, EBSCO, Cochrane library; poszukiwano artykułów opublikowanych do lutego 2020 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: "PARP inhibitor", "poly ADP-ribose polymerase inhibitor", "olaparyb", "rucaparib", "veliparib", "niraparyb", "talazoparib", "ini-parib", "ovarian neoplasms", "ovarian cancer", "ovarian carcinoma", "carcinoma of ovary" lub "ovary cancer". Ponadto przeszukano ręcznie referencje znajdujące się a publikacjach. Meta-analizę przeprowadzono zgodnie z zaleceniami PRISMA-P z 2015 roku.	Ostatecznie do przeglądu i meta-analizy włączono 10 badań. Tylko jedno badanie – PAOLA-1 dotyczyło porównania efektywności olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem bewacyzumabu z placebo, w populacji pacjentek z nowo rozpoznanym, zaawansowanym rakiem jajnika. Biorąc pod uwagę, że przedmiotem niniejszej analizy jest ocena efektywności olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem, poniżej przedstawiono przede wszystkim omówione w ramach opracowania wtórnego Yang i wsp. 2020 [39] wyniki badania PAOLA-1, na końcu zamieszczając najważniejsze wnioski płynące z omawianego opracowania wtórnego dotyczące efektywności inhibitorów PARP w terapii raka jajnika. <u>Wyniki dotyczące badania PAOLA-1</u> - PFS: HR=0,63 [95% CI: 0,51; 0,77]; - subpopulacja z mutacjami *BRCA1/2*: HR=0,20 [95% CI: 0,20; 0,47] - subpopulacja bez mutacji *BRCA1/2*: =0,71 [0,56; 0,88]; - subpopulacja z HRD: 0,33 [95% Ci: 0,25; 0,45] - subpopulacja bez HRD: HR=0,92 [95% CI: 0,72; 1,17]. Zastosowanie olaparybu z bewacyzumabem, względem placebo z bewacyzumabem w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika wiązało się z istotnym wydłużeniem PFS w

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		Kryteria włączenia badań: - badanie opublikowane w języku angielskim, dotyczące zakończonych kontrolowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania inhibitorów PARP; - badania RCT, fazy II lub III, w których uczestniczyli pacjenci z rakiem jajnika; - badania w których oceniano następujące punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby i/lub przeżycie całkowite, profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane). Kryteria wykluczenia: - schematy obejmujące terapie neoadjuwantową; - badania fazy innej niż II lub III; - brak możliwości ekstrakcji danych; - w przypadku kilku publikacji lub kontynuacji badania wykorzystywano najnowsze dane. W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PAOLA-1, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Yang i wsp. 2020 [39], było to jedyne badanie dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii raka jajnika.	subpopulacji z HRD, mutacjami *BRCA* oraz w populacji ogólnej chorych. Ogólne wnioski dotyczące efektywności inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika: Wyniki meta-analizy wykazały, że dodanie inhibitorów PARP do terapii może znacząco wydłużyć PFS i OS u pacjentek z rakiem jajnika (HR=0,44, 95% CI: 0,34; 0,53, p<0,001; HR=0,79, 95% CI: 0,65; 0,94, odpowiednio p < 0,001). U pacjentów z mutacją *BRCA 1/2* HR dla PFS wynosił 0,29 (p < 0,001), a HR=0,51 (p < 0,001) u pacjentów bez mutacji *BRCA 1/2*. HR dla PFS wynosił 0,40 (p<0,001) u pacjentów z HRD, podczas gdy HR wynosił 0,80 (p<0,001) u pacjentów bez HRD. Ponadto analiza wykazała, że stosowanie inhibitorów PARP nie zwiększało istotnie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych wszystkich stopni (RR = 1,04, p = 0,16). Zwiększyła się jednak częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub wyższego (RR = 1,87, p = 0,002). Notowane zdarzenia niepożądane dotyczyły głównie układu krwionośnego. Podsumowując: Inhibitory PARP mogą poprawić rokowanie pacjentek z rakiem jajnika z i bez mutacji genetycznych (*BRCA 1/2* lub HRD). Co więcej, inhibitory PARP były ogólnie dobrze tolerowane przez pacjentów po dodaniu ich do aktualnej terapii, należy jednak zwrócić uwagę, iż mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i wyższego.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Haddad/Hammoud i wsp. 2020 [40]-[41] **ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska**	Przeprowadzony przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową, który miał na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa inhibitorów PARP oraz środków antyangiogennych w leczeniu zaawansowanego raka jajnika.	Przeprowadzono systematyczny przegląd internetowych baz danych. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - język angielski; - diagnoza zaawansowanego raka jajnika; - leczenie podtrzymujące pierwszego rzutu olaparybem, niraparybem, veliparybem, bewacyzumabem, pazopanibem, nintedanibem i kontrolą; - randomizowane badania fazy III w których raportowano progresję, zgon i zdarzenia niepożądane. Przeprowadzono metaanalizę bayesowską przy użyciu pakietu netmeta i modelu efektów losowych.	Do przeglądu i meta-analizy włączono 7 badań obejmujących 7770 uczestników. Względne ryzyko (RR) progresji i zgonu (P&D) było najwyższe w grupie kontrolnej i kolejno w porządku malejącym dla leczenia bewacyzumabem>nintendanibem>pazopanibem/veliparybem/niraparybem/olaparybem. RR dla zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia nasilenia było najwyższe w kolejności malejącej dla leczenia pazopanibem niraparybem>olaparybem/nintedanibem /bewacyzumabem/veliparybem/kontrolą. Inhibitory PARP znacząco poprawiły PFS u pacjentek z HRD + lub -, BRCA + lub -, BRCA2+ oraz w stadiach zaawansowania III i IV. Inhibitory PARP wykazały porównywalne zmniejszenie RRP&D u pacjentek z BRCA+. W grupie pacjentek HRD+, olaparyb miał najniższe RRP&D, a następnie niraparyb, potem veliparyb i kontrola w kolejności rosnącej. Jednak w grupie pacjentek HRD-, veliparyb miał najniższe RRP&D, następnie niraparyb, a następnie olaparyb. <u>Ogólne wnioski dotyczące efektywności i bezpieczeństwa inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika:</u> Inhibitory PARP dają lepsze wyniki leczenia niż środki antyangiogenne. Poszczególne inhibitory PARP różnią się częstością zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia nasilenia, a także skutecznością kliniczną w różnych podtypach mutacji.
Jiang i wsp. 2020 [42] **ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska**	Przeprowadzono przegląd systematyczny z meta-analizą, który miał na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa inhibitorów PARP w leczeniu zaawansowanego raka jajnika.	Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych: Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, Scopus; poszukiwano artykułów opublikowanych do kwietnia 2020 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: „Ovarian Neoplasms"[Mesh] OR ovarian cancer OR ovarian tumor OR ovarian carcinoma OR epithelial ovarian cancer) and ("Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors"[Mesh] OR PARP inhibitors OR "rucaparib" [Supplementary Concept] OR	Ostatecznie do przeglądu i meta-analizy włączono 13 publikacji (12 badań). Tylko jedno badanie – PAOLA-1 dotyczyło porównania efektywności olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem bewacyzumabu z placebo, w populacji pacjentek z nowo rozpoznanym, zaawansowanym rakiem jajnika. Biorąc pod uwagę, że przedmiotem niniejszej analizy jest ocena efektywności olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem, poniżej przedstawiono przede wszystkim omówione w ramach opracowania wtórnego Jiang i wsp. [42] wyniki badania PAOLA-1, na końcu zamieszczając najważniejsze wnioski płynące z omawianego opracowania wtórnego dotyczące efektywności inhibitorów PARP w terapii raka jajnika.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		AG014699 OR "olaparib" [Supplementary Concept] OR Lynparza OR AZD2281 OR "niraparib" [Supplementary Concept] OR MK4827 OR "veliparib" [Supplementary Concept] OR ABT888) and maintenance treatment and ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR RCT. Ponadto przeszukano ręcznie referencje znajdujące się w publikacjach a także stronę rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov. Meta-analizę przeprowadzono zgodnie z zaleceniami PRISMA. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania randomizowane porównujące inhibitor PARP lub inhibitor PARP+chemioterapia w ramieniu badanym względem placebo, chemioterapii, lub placebo+chemioterapii w ramieniu kontrolnym; - populacja obejmująca pacjentki w wieku co najmniej 18 lat i starsze z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym nabłonkowym rakiem jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej lub jajowodu; - badania oceniające odpowiednie punkty kocowe – PFS, OS, odpowiedź na leczenie i profil bezpieczeństwa. Kryteria wykluczenia:	<u>Wyniki dotyczące badania PAOLA-1</u> <u>Pacjentki z mutacjami BRCA: 241 (29,9%)</u> <u>Pacjentki z HRD: 387 (48,0%)</u> <u>Pacjentki z BRCA typu dzikiego: (565 (70,1%)</u> <u>PFS:</u> <u>- populacja ogólna: HR=0,59 [0,49; 0,72]</u> - subpopulacja z mutacjami *BRCA1/2*: HR=0,31 [95% CI: 0,20; 0,48] - subpopulacja z HRD: HR=0,33 [95% CI: 0,25; 0,44] - subpopulacja z BRCA typu dzikiego: HR=0,71 [0,58; 0,87] Zastosowanie olaparybu z bewacyzumabem, względem placebo z bewacyzumabem w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika wiązało się z istotnym wydłużeniem PFS w subpopulacji z HRD, mutacjami *BRCA* oraz w populacji ogólnej chorych. Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia: RR=1,04 [95% CI: 1,01; 1,06; Zdarzenia niepożądane o ≥3 stopniu nasilenia: RR=1,11 [95% CI: 0,97; 1,28]. Zastosowanie olaparybu z bewacyzumabem, względem placebo z bewacyzumabem w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika wiązało się z zwiększeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, natomiast w przypadku ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia nie odnotowno istotnych różnic pomiędzy grupami. <u>Ogólne wnioski dotyczące efektywności inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika:</u> Wyniki meta-analizy wykazały, że w porównaniu z grupą kontrolną inhibitory PARP istotnie poprawiły PFS (HR=0,51; 95% CI: 0,40; 0,65; p< 0,00001) oraz ORR (RR=1,26; 95% CI: 1,11; 1,43; p = 0,0003). PFS uległ poprawie niezależnie od statusu mutacji genów BRCA i statusu rekombinacji homologicznej. Nie zaobserwowano jednak różnicy w OS między grupą inhibitorów PARP a grupą kontrolną (95% CI: 0,73: 1,01; p = 0,06), przy czym wyniki z zakresu OS były dostępne jedynie w części badań. Inhibitory PARP wiązały się ze statystycznie istotnie wyższym ryzykiem zdarzeń hematologicznych, zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia nasilenia a poszczególne inhibitory PARP miały różne profile toksyczności. Podsumowując: Inhibitory PARP są efektywne i dobrze tolerowane w leczeniu pacjentek z zaawansowany rakiem jajnika.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		- przeglądy, meta-analizy, komentarze lub abstrakty konferencyjne; - badanie nierandomizowane i nie przeprowadzone na ludziach (badania in vitro lub na modelach zwierzęcych)' - badania z niekompletnymi danymi; - uczestniczki z dodatkowymi komplikacjami w postaci innych nowotworów złośliwych, poważnych chorób krążenia lub nieprawidłowymi funkcjami wątroby i nerek. W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PAOLA-1 - było to jedyne badanie dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii raka jajnika, w populacji z HRD.	
Lin i wsp. 2021 [43] ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska	Przeprowadzono przegląd systematyczny z meta-analizą, który miał na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa inhibitorów PARP w leczeniu nowo zdiagnozowanego, zaawansowanego raka jajnika.	Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych: PubMed, MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science; poszukiwano artykułów opublikowanych do marca 2020 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: ovarian cancer, ovarian neoplasm, ovarian carcinoma, Poly(ADP-Ribose) polymerase inhibitors, PARPi, PARP inhibitors, olaparib, rucaparib, niraparib, veliparib. Ponadto przeszukano ręcznie referencje znajdujące się w	Ostatecznie do przeglądu i meta-analizy włączono 4 badania. Tylko jedno badanie – PAOLA-1 dotyczyło porównania efektywności olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem bewacyzumabu z placebo, w populacji pacjentek z nowo rozpoznanym, zaawansowanym rakiem jajnika. Biorąc pod uwagę, że przedmiotem niniejszej analizy jest ocena efektywności olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem, poniżej przedstawiono przede wszystkim omówione w ramach opracowania wtórnego Lin i wsp. 2021 [43] wyniki badania PAOLA-1, na końcu zamieszczając najważniejsze wnioski płynące z omawianego opracowania wtórnego dotyczące efektywności inhibitorów PARP w terapii raka jajnika.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		zidentyfikowanych artykułach a także „powiązanych artykułach" w PubMed. Meta-analizę przeprowadzono zgodnie z zaleceniami PRISMA. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania randomizowane, opublikowane w języku angielskim, oceniające skuteczność inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym po chemioterapii opartej na związkach platyny u pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika. Kryteria wykluczenia: - badania nierandomizowane; - badanie zawierające niekompletne dane potrzebne do syntezy ilościowej; - badania nieprowadzone na ludziach; - badania w języku innym niż angielski; - badania bez grupy kontrolnej. W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PAOLA-1 - było to jedyne badanie dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii raka jajnika, w populacji z HRD.	<u>Wyniki dotyczące badania PAOLA-1</u> <u>PFS:</u> <u>- populacja ogólna: HR=0,59 [0,49; 0,72]</u> - subpopulacja z mutacjami *BRCA1/2*: HR=0,31 [95% CI: 0,20; 0,47] - subpopulacja bez mutacji BRCA: HR=0,71 [0,58; 0,88] - subpopulacja z HRD: HR=0,33 [95% CI: 0,25; 0,45] - subpopulacja bez HRD: HR=1,00 [95% CI: 0,75; 1,34] Zastosowanie olaparybu z bewacyzumabem, względem placebo z bewacyzumabem w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika wiązało się z istotnym wydłużeniem PFS w subpopulacji z HRD, mutacjami *BRCA, bez mutacji BRCA* oraz w populacji ogólnej chorych. Zdarzenia niepożądane o ≥3 stopniu nasilenia: RR=1,11 [95% CI: 0,97; 1,28]. Zastosowanie olaparybu z bewacyzumabem, względem placebo z bewacyzumabem w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika wiązało się z brakiem istotnych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia nasilenia. <u>Ogólne wnioski dotyczące efektywności inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika:</u> Wyniki meta-analizy wykazały, że zastosowanie inhibitorów PARP wiąże się z istotną poprawą PFS populacji pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika [HR =0,53, 95% CI: 0,40; 0,71; p <0,0001). Korzyść dotyczyła nie tylko kobiet z mutacjami BRCA [HR =0,35, 95% CI: 0,29; 0,42; p <0,00001) i niedoborem rekombinacji homologicznej (HRD) [HR =0,43, 95% CI: 0,32; 0,60; p <0,00001), ale także u osób z niezmutowanymi genami BRCA [HR=0,72, 95% CI: 0,63; 0,82; p <0,00001), a nawet bez HRD (HR=0,83, 95% CI: 0,70: 0,99; p=0,04). Podsumowując: Inhibitory PARP są skuteczne w terapii podtrzymującej u pacjentek z nowo rozpoznanym zaawansowanym rakiem jajnika po chemioterapii opartej na platynie, niezależnie od mutacji BRCA czy statusu HRD.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Hao i wsp. 2021 [44] ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska	Przeprowadzono przegląd systematyczny z meta-analizą, który miał na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa inhibitorów PARP w leczeniu zaawansowanego raka jajnika.	Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science; poszukiwano artykułów opublikowanych do stycznia 2020 roku. Przeszukano także konferencje towarzystw naukowych American Society of Clinical Oncology (ASCO) oraz the European Society of Medical Oncology (ESMO), w celu identyfikowania abstraktów oraz stronę rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov. Wykorzystano słowa kluczowe: "ovarian cancer", "olaparib", "niraparib", "rucaparib", "veliparib", "PARP", "PARPis" "PARP inhibitors". Ponadto przeszukano także referencje znajdujące się w zidentyfikowanych artykułach. Meta-analizę przeprowadzono zgodnie z zaleceniami PRISMA. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - prospektywne randomizowane badania II lub III fazy w których pacjenci w ramieniu badanym stosowali inhibitory PARP a w ramieniu kontrolnym placebo [konwencjonalną terapię]; - pacjenci z potwierdzonym histopatologicznie pierwotnym rakiem jajnika; - pacjenci niestosujący	Ostatecznie do przeglądu i meta-analizy włączono 10 badań. Tylko jedno badanie – PAOLA-1 dotyczyło porównania efektywności olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem bewacyzumabu z placebo, w populacji pacjentek z nowo rozpoznanym, zaawansowanym rakiem jajnika. Biorąc pod uwagę, że przedmiotem niniejszej analizy jest ocena efektywności olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem, poniżej przedstawiono przede wszystkim omówione w ramach opracowania wtórnego Hao i wsp. 2021 [44] wyniki badania PAOLA-1, na końcu zamieszczając najważniejsze wnioski płynące z omawianego opracowania wtórnego dotyczące efektywności inhibitorów PARP w terapii raka jajnika. <u>Wyniki dotyczące badania PAOLA-1</u> <u>PFS:</u> <u>- populacja ogólna: HR=0,59 [0,49; 0,72]</u> - subpopulacja z mutacjami *BRCA1/2*: HR=0,31 [95% CI: 0,20; 0,48] - subpopulacja bez mutacji BRCA (BRCA typu dzikiego): HR=0,71 [0,58; 0,87] Zastosowanie olaparybu z bewacyzumabem, względem placebo z bewacyzumabem w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika wiązało się z istotnym wydłużeniem PFS w subpopulacji z mutacjami *BRCA, bez mutacji BRCA* oraz w populacji ogólnej chorych. Anemia: RR=46,41 [95% CI: 6,51; 331,15]. Leukopenia: RR=1,25 [95% CI: 0,39; 3,94] Neutropenia: RR=2,00 [95% CI: 0,93; 4,27] Trombocytopenia: RR=4,49 [95% CI: 0,57; 35,27] Ból brzucha: RR=0,80 [95% CI: 0,26; 2,42] Zaparcia: RR=0,17 [95% CI: 0,01; 4,08] Biegunka: RR=1,20 [095% CI: 0,43; 3,36] Nudności: RR=3,24 [95% CI: 0,74; 14,27] Wymioty: RR=0,80 [95% CI: 0,26; 2,42] Zastosowanie olaparybu z bewacyzumabem, względem placebo z bewacyzumabem w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika wiązało się z brakiem istotnych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia leukopenii, neutropenii i trombocytopenii, bólu brzucha, zaparcia, biegunki, nudności czy wymiotów o wysokim stopniu nasilenia, natomiast ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		wcześniej (tj. przed uczestnictwem w badaniu) inhibitorów PARP; - badania oceniające PFS i profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane – częstość i nasilenie oraz liczbę analizowanych chorych). Kryteria wykluczenia: - pacjenci z łagodnymi nowotworami jajnika lub z przerzutami raka z innych organów; - badania bez danych na temat charakterystyki wyjściowej pacjentów; - badania fazy I lub badania nierandomizowane; - brak dokładnych danych na temat pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi; - opisy przypadków, przeglądy, listy, edytoriale, lub badania przeprowadzone w warunkach in vitro; - badania opublikowanej jedynie w postaci abstraktów baz danych na temat projektu, charakterystyki pacjentów, interwencji, ocenianych punktów końcowych i danych z zakresu toksyczności. W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PAOLA-1 - było to jedyne badanie dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z	anemii. <u>Ogólne wnioski dotyczące efektywności inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika:</u> Wyniki meta-analizy wykazały, że zastosowanie inhibitorów PARP wiąże się z poprawą PFS: - w populacji ogólnej pacjentów (HR =0,41, 95% CI: 0,35; 0,50); - w subpopulacji niewyselekcjonowanej (HR= 0,51, 95% CI: 0,40; 0,64); - w subpopulacji z mutacjami BRCA (HR= 0,32, 95% CI: 0,26; 0,39); - w subpopulacji z BRCA typu dzikiego (HR=0,57, 95% CI: 0,41; 0,78). Pacjenci leczeni inhibitorami PARP wykazywali wyższe ryzyko toksyczności hematologicznej wszelkiego stopnia i wysokiego stopnia, w tym anemii, leukopenii, neutropenii, małopłytkowości ($p < 0,05$), a także mieli większe ryzyko wystąpienia żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych wszelkiego stopnia, w tym zaparć, biegunek, nudności i wymiotów oraz nudności i wymioty wysokiego stopnia nasilenia ($p < 0,05$). Podsumowując: Zastosowanie inhibitora PARP zapewniło znaczne korzyści w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS), niezależnie od statusu mutacji BRCA; jednak leczenie inhibitorem PARP wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wybranych zdarzeń niepożądanych.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		bewacyzumabem w terapii raka jajnika, w populacji z HRD.	
Schettini i wsp. 2021 [45] ocena w skali AMSTAR2: niska	Przeprowadzono przegląd systematyczny z meta-analizą, który miał na celu ocenę skuteczności klinicznej inhibitorów PARP w leczeniu guzów litych, w tym raka jajnika.	Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych: PubMed, EMBASE, Cochrane Library,; poszukiwano artykułów opublikowanych do sierpnia 2020 roku. Dodatkowo uwzględniono nowe lub zaktualizowane wyniki badań opublikowane w okresie od sierpnia do grudnia 2020 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: 'parp inhibitors', 'niraparib', 'olaparib', 'talazoparib', 'veliparib', 'rucaparib' and 'solid tumours' Meta-analizę przeprowadzono zgodnie z zaleceniami PRISMA. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania oceniające skuteczność inhibitorów PARP (stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub innymi terapiami) , w populacji chorych z przerzutującymi guzami litymi, niezależnie od statusu mutacji BRCA; - randomizowane badania	Ostatecznie do przeglądu i meta-analizy włączono 29 badań. Tylko jedno badanie – PAOLA-1 dotyczyło porównania efektywności olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem bewacyzumabu z placebo, w populacji pacjentek z nowo rozpoznanym, zaawansowanym rakiem jajnika. Biorąc pod uwagę, że przedmiotem niniejszej analizy jest ocena efektywności olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem, poniżej przedstawiono przede wszystkim omówione w ramach opracowania wtórnego Schettini i wsp. 2021 [45] wyniki badania PAOLA-1, na końcu zamieszczając najważniejsze wnioski płynące z omawianego opracowania wtórnego dotyczące efektywności inhibitorów PARP w terapii raka jajnika czy innych nowotworów. <u>Wyniki dotyczące badania PAOLA-1</u> <u>PFS:</u> <u>- populacja ogólna: HR=0,63 [0,51; 0,78]</u> <u>- subpopulacja z HRD: HR=0,43 [95% CI: 0,28; 0,66]</u> Zastosowanie olaparybu z bewacyzumabem, względem placebo z bewacyzumabem w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika wiązało się z istotnym wydłużeniem PFS w subpopulacji z HRD oraz w populacji ogólnej chorych. <u>Ogólne wnioski dotyczące efektywności inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika:</u> - PFS – populacja ogólna, różne nowotwory: HR=0,59 [95% CI: 0,51; 0,68] -PFS - ogólna populacja z rakiem jajnika HR=0,48 [95% CI: 0,40; 0,58] - PFS - ogólna populacja z przerzutowymi nowotworami: olaparyb HR=0,52 [95% CI: 0,42; 0,64]; - PFS – subpopulacja z HRD, różne nowotwory: HR=0,51 [0,43; 0,60] - ogólna odpowiedź na leczenie – ogólna populacja z rakiem jajnika: RR=1,42 [1,17; 1,73] - ogólna odpowiedź na leczenie - ogólna populacja z przerzutowymi nowotworami: olaparyb: RR=1,52

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		kliniczne II/III fazy; - brak ograniczenia do języka publikacji. Kryteria wykluczenia: - inne typu badań niż RCT II/III fazy; w tym badania dotyczące wcześniejszych stopni zaawansowania nowotworu, z uwagi na fakt, że różne uwarunkowania kliniczne przekładają się na różne rokowanie i stosowane terapie czy punkty końcowe. W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PAOLA-1 - było to jedyne badanie dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii raka jajnika, w populacji z HRD.	[95% CI: 1,26; 1,84]; - ogólna odpowiedź na leczenie, różne nowotwory: RR=1,57 [95% CI: 0,55; 4,49] - OS - ogólna populacja z rakiem jajnika: HR=0,80 [0,69; 0,93]; - OS - ogólna populacja z przerzutowymi nowotworami: olaparyb: HR=0,81 [0,73; 0,90] - OS - ogólna populacja z przerzutowymi nowotworami: HR=0,86 [95% CI: 0,80; 0,92] Podsumowując: Wyniki meta-analizy potwierdzają skuteczność zatwierdzonych terapii opartych na inhibitorach PARP w guzach litych z mutacją BRCA1/2, a także wskazują na ich skuteczność również w guzach z niedoborem HRR niezależnych od BRCA i sugerują potencjalnie szerszą skuteczność w niektórych guzach z genami typu dzikiego.
Ibrahim i wsp. 2020 [46] **ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska**	Przeprowadzono przegląd systematyczny z meta-analizą, który miał na celu ocenę skuteczności klinicznej inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, z lub bez mutacji.	Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych: PubMed, EMBASE, Cochrane Library,; poszukiwano artykułów opublikowanych pomiędzy styczniem 2010 a grudniem 2019. Dodatkowo przeszukano strony konferencji naukowych American Society of Clinical Oncology (ASCO) oraz the European Society for Medical Oncology (ESMO). Wykorzystano słowa kluczowe zidentyfikowane w słowniki MEsH będące kombinacją	Ostatecznie do przeglądu i meta-analizy włączono 4 badania. Tylko jedno badanie – PAOLA-1 dotyczyło porównania efektywności olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem bewacyzumabu z placebo, w populacji pacjentek z nowo rozpoznanym, zaawansowanym rakiem jajnika. Biorąc pod uwagę, że przedmiotem niniejszej analizy jest ocena efektywności olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem, poniżej przedstawiono przede wszystkim omówione w ramach opracowania wtórnego Ibrahim i wsp. 2020 [46] wyniki badania PAOLA-1, na końcu zamieszczając najważniejsze wnioski płynące z omawianego opracowania wtórnego dotyczące efektywności inhibitorów PARP w terapii raka jajnika czy innych nowotworów.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		ocenianych interwencji i populacji: 'BRCA mutation, ovarian neoplasm, ovarian cancer, ovarian carcinoma, advanced, olaparib, niraparib, veliparib, Poly(ADPRibose) Polymerase Inhibitors, PARP inhibitors and maintenance therapy. Słowa te połączono za pomocą operatora „OR" ze słowami kluczowymi dla linii leczenia: 'first-line OR previously untreated OR naive patients'. Meta-analizę przeprowadzono zgodnie z zaleceniami PRISMA. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania opublikowane w języku angielskim pomiędzy styczniem 2010 a styczniem 2020 roku, uwzględniające pacjentów w dowolnym wieku z przerzutującym lub zaawansowanym rakiem jajnika, oceniające skuteczność terapii podtrzymującej inhibitorami PARP w ramach I linii leczenia; - randomizowane badania kliniczne badania II lub III fazy, z dostępnymi danymi dla HR dla PFS lub zawierające dane pozwalające obliczyć HR; - badania opublikowanej, opisane w publikacjach pełnotestowych lub abstraktach (włączano również duplikaty artykułów, jeżeli zawierały dodatkowe dane).	<u>Wyniki dotyczące badania PAOLA-1</u> <u>PFS:</u> - populacja ogólna: HR=0,63 [0,52; 0,77] - subpopulacja z HRD: HR=0,33 [95% CI: 0,25; 0,45] - subpopulacja z HRD + BRCA typu dzikiego: HR=0,43 [95% CI: 0,28; 0,66] - subpopulacja bez HRD lub z nieznanym statusem: HR=0,92 [95% CI: 0,72; 1,17] - subpopulacja bez HRD: HR=1,00 [0,75; 1,35]; - subpopulacja z mutacjami BRCA: HR=0,31 [95% CI: 0,20; 0,47]; - subpopulacja z BRCA typu dzikiego: HR=0,71 [95% CI: 0,58; 0,88] Zastosowanie olaparybu z bewacyzumabem, względem placebo z bewacyzumabem w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika wiązało się z istotnym wydłużeniem PFS w subpopulacji z HRD, subpopulacji z mutacjami BRCA oraz w populacji ogólnej chorych. <u>Ogólne wnioski dotyczące efektywności inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika:</u> - PFS – wszystkie inhibitory PARP – populacja ogólna: HR=0,54; 95% CI: 0,39; 0,73; - PFS – wszystkie inhibitory PARP – subpopulacja z mutacjami BRCA: HR=0,36 [95% CI: 0,26; 0,45]; - PFS – wszystkie inhibitory PARP – subpopulacja z HRD: HR=0,44 [95% CI: 0,32; 0,61]; - PFS – wszystkie inhibitory PARP – subpopulacja z HRD (BRCA typu dzikiego): HR=0,58 [95% CI: 0,38; 0,89] W porównaniu z leczeniem podtrzymującym placebo, terapia inhibitorami PARP wiąże się z 46% redukcją ryzyka progresji lub zgonu w porównaniu z placebo (HR= 0,54; 95% CI: 0,39; 0,73; p < 0,0001). Korzyść kliniczna w zakresie wydłużenia PFS została wykazana we wszystkich podgrupach klinicznych: wśród osób z mutacją BRCA, z bez/nieznaną mutacją BRCA oraz z guzami z niedoborem rekombinacji homologicznej (HRD). Dane dotyczące wpływu na całkowite przeżycie są wciąż przedwczesne. Wyniki meta-analizy wskazują ponadto, że w populacji ogólnej pacjentów z rakiem jajnika, inhibitory PARP wydłużają PFS zarówno w subpopulacji ze zmianami resztkowymi po cytoredukcji (HR=0,65, 95% CI: 0,49; 0,87), jak i bez zmian resztkowych po cytoredukcji (HR=0,52; 95% CI: 0,37; 0,74). Podsumowując: Wyniki meta-analizy wskazują, że u pacjentek z nowo rozpoznanym zaawansowanym rakiem jajnika dodanie inhibitorów PARP do standardowej terapii podtrzymującej pozwala osiągnąć znaczną poprawę przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z placebo, w populacji ogólnej a także i we wszystkich podgrupach wyodrębnionych ze względu na status HRD/BRCA.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PAOLA-1 - było to jedyne badanie dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii raka jajnika, w populacji z HRD.	
Schao i wsp. 2020 [47] **ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska**	Przeprowadzony przegląd systematyczny z meta-analizą, który miał na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymujacym raka jajnika.	Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych: PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane CENTRAL i ClinicalTrials.gov pod kątem wszystkich RCT; poszukiwano artykułów opublikowanych do stycznia 2020 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: ('ovarian cancer' OR 'ovarian carcinoma' OR 'ovarian neoplasm' OR 'ovarian tumor') AND ('parp' OR 'parpi' OR 'olaparib' OR 'niraparib' OR 'rucaparib') AND ('randomized' OR 'randomised' OR 'trial' OR 'placebo') jako wyszukiwane hasła we wszystkich polach. Przeszukano odniesienia do odpowiednich artykułów. Wyszukiwanie zostało ograniczone do artykułów opublikowanych w języku angielskim. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - uwzględniono odpowiednie badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii inhibitorami PARP, jeśli pochodziły randomizowanego badania z zaślepieniem lub bez	Ostatecznie do przeglądu i meta-analizy włączono 9 badań. Tylko jedno badanie – PAOLA-1 dotyczyło porównania efektywności olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem bewacyzumabu z placebo, w populacji pacjentek z nowo rozpoznanym, zaawansowanym rakiem jajnika. Biorąc pod uwagę, że przedmiotem niniejszej analizy jest ocena efektywności olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem, poniżej przedstawiono przede wszystkim omówione w ramach opracowania wtórnego Schao i wsp. 2020 [47] wyniki badania PAOLA-1, na końcu zamieszczając najważniejsze wnioski płynące z omawianego opracowania wtórnego dotyczące efektywności inhibitorów PARP w terapii raka jajnika. <u>Wyniki dotyczące badania PAOLA-1</u> <u>PFS:</u> <u>- populacja ogólna: HR=0,59 [0,49; 0,72];</u> - subpopulacja z mutacjami *BRCA1/2*: HR=0,31 [95% CI: 0,20; 0,48]. <u>Ogólne wnioski dotyczące efektywności inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika:</u> Pacjentki z mutacją BRCA otrzymujące terapię inhibitorami PARP w porównaniu z placebo miały dłuższe OS (HR = 0,78, 95% CI = 0,61; 1,01; p = 0,06). W porównaniu z grupą placebo, grupa leczona PARP miała znaczącą przewagę w PFS u pacjentek z rakiem jajnika z BRCA typu dzikiego (BRCAwt), mutacją BRCA (BRCAm), niesklasyfikowanym statusem BRCA, podgrupą mutacji BRCA1 i podgrupą mutacji BRCA2 (BRCAwt: HR = 0,53 , 95% CI = 0,42; 0,68, p < 0,00001; BRCAm: HR = 0,30, 95% CI = 0,26; 0,34 = p < 0,00001; status BRCA niesklasyfikowany: HR = 0,52, 95% CI = 0,41; 0,66, p < 0,00001; BRCA1m: HR = 0,38, 95% CI = 0,29; 0,48, p < 0,00001; BRCA2m: HR = 0,23, 95% CI = 0,10; 0,57, p = 0,001). Analiza wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥3 (stopnie 3 do 4) i ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej inhibitorami PARP wynosiła odpowiednio 55,19% i 26,29%. Podsumowując: Terapia inhibitorami PARP może znacząco poprawić PFS u pacjentek z rakiem jajnika, ale nie przynosi korzyści w OS. Terapia wiąże się jednak ze znacznym wzrostem ryzyka działań niepożądanych stopnia nasilenia ≥ 3 oraz poważnych zdarzeń niepożądanych.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		zaślepienia; - badanie obejmowało populację z surowiczym lub endometrioidalnym rakiem jajnika, pierwotnym rakiem otrzewnej lub rakiem jajowodu z lub bez mutacji BRCA1 lub BRCA2, wrażliwych lub opornych na platynę; - badania, w których porównano inhibitory PARP z innymi interwencjami, takimi jak placebo lub inne leki chemioterapeutyczne; - badanie dostarczyło danych do obliczenia HR dla OS lub PFS i RR dla zdarzeń niepożądanych. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - badania inne niż randomizowane; -przeglądy literatury lub opisy przypadków; - badanie kliniczne I fazy; - duplikaty publikacji; - interwencja obejmowała tylko grupę inhibitorów PARP dla raka jajnika; przykładowo wykluczono artykuły (Swisher 2017), ponieważ miały one na celu zbadanie molekularnych predyktorów wrażliwości na rukaparyb, a nie ocenę skuteczności i bezpieczeństwa poprzez porównanie z placebo. W analizie danych uwzględniano opublikowane, zaktualizowane dane dla każdego badania	

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PAOLA-1 - było to jedyne badanie dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii raka jajnika, w populacji z HRD.	
Przeglądy systematyczne bez meta-analizy			
Guy i wsp. 2020 [32] **ocena w skali AMSTAR2: krytycznie niska**	Celem przeglądu systematycznego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w ramach leczenia podtrzymującego w I linii leczenia zaawansowanego raka jajnika.	Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych: Medline, Central, HHS HTA, NHS EED, ScHARRHUD, EuroQol dnia 27 lutego 2020 roku. Dokonano także przeszukania „literatury szarej". <u>Kryteria włączenia badań od przeglądu</u>: - badania dotyczące terapii podtrzymującej stosowanej w I linii leczenia lub terapii zainicjowanych wraz z chemioterapią I linii i następnie kontynuowanych w ramach leczenia podtrzymującego, w populacji pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika; - badanie randomizowane, badania nierandomizowane, obserwacyjne; - badania oceniające następujące punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), zdarzenie niepożądane zaistniała w trakcie leczenia (TEAE).	Do przeglądu włączono ogółem 18 badań dotyczących terapii podtrzymującej w zaawansowanym raku jajnika: 12 badań randomizowanych (w tym badanie PAOLA-1) i 6 badań obserwacyjnych. Poniżej przedstawiono jedynie wyniki dotyczące zastosowania PARPi w terapii podtrzymującej zaawansowanego raka jajnika: - zastosowanie inhibitorów PARP wiąże się z większym wydłużeniem PFS w porównaniu z innymi terapiami podtrzymującymi; - jedynie terapie zawierające inhibitor PARP wiązały się z uzyskaniem wartości HR dla przeżycia całkowitego poniżej 1 we wszystkich populacjach pacjentów włączonych do uwzględnionych w opracowaniu badań; - w badanych populacjach, w tym zarówno z mutacją *BRCA*, jak i typu dzikiego, korzyści kliniczne w zakresie PFS przynosi zarówno stosowanie olaparybu z bewacyzumabem, jak i niraparybu. Dane dotyczące przeżycia całkowitego pozostają niedojrzałe. Badanie PAOLA-1 - olaparyb+bewacyzumab vs bewacyzumab w terapii podtrzymującej: - PFS w populacji ogólnej pacjentek: HR=0,59 [95% CI: 0,49; 0,72]; - OS: nieoszacowany.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PAOLA-1, uwzględnione również w opracowaniu wtórnym Guy i wsp. 2020 [31], było to jedyne badanie dotyczące stosowania olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii raka jajnika.	
Lorusso i wsp. [33] **ocena w skali AMSTAR 2: odstąpiono od oceny, ponieważ w przeglądzie finalnie nie dokonano zakładanego porównania i nie przedstawiono wyników badań**	Celem opracowania była ocena wykonalności porównania pośredniego i porównania pośredniego po skorygowaniu populacji (ang. *population-adjusted indirect treatment comparison*; PAITC) w celu oszacowania względnej skuteczności niraparybu w porównaniu z olaparybem, olaparybem wraz z bewacyzumabem i bewacyzumabem stosowanych w ramach leczenia podtrzymującego po chemioterapii I linii w populacji chorych z rakiem jajnika.	Przegląd systematyczny przeprowadzano w lutym 2020 roku (nie podano innych informacji na temat metodyki przeszukania). <u>Kryteria włączenia badań od przeglądu</u>: Do przeglądu włączano badania dla niraparybu, olaparybu, olaparybu+bewacyzumabu stosowanych w ramach leczenia podtrzymującego w I linii, po chemioterapii, w populacji chorych na raka jajnika. Wytyczne z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* zostały wykorzystane do oceny poziomu heterogeniczności w badaniach pod względem ich projektów, charakterystyki populacji, stosowanych terapii i oceny punktów końcowych. Wykonalność porównania pośredniego po skorygowaniu populacji (PAITC) dla badań	Pod kątem wykonalności porównania pośredniego rozpatrywano 12 badań randomizowanych; wszystkie zostały wykluczone na podstawie różnych czynników, w tym: braku wspólnego komparatora z badaniem PRIMA w sieci (ICON-7, GOG-0218, PAOLA-1, VELIA/GOG-3005); różnych metod pomiaru PFS i punktów czasowych przeżycia całkowitego ze względu na projekt badania (ICON-7, GOG-0218, VELIA/GOG-3005); włączenia pacjentów w stadium III bez widocznej choroby resztkowej po operacji cytoredukcyjnej (PAOLA-1, SOLO-1, VELIA/GOG-3005); rozbieżności między biomarkerami choroby (SOLO-1). W przypadku PAITC zidentyfikowano trzy podstawowe różnice między badaniami PRIMA i PAOLA-1: kryterium włączenia związane z chorobą resztkową było szersze w badaniu PAOLA-1, otrzymanie chemioterapii neoadjuwantowej które zostało zidentyfikowane jako czynnik zakłócający, który może wpływać na PAITC; rozbieżności w ocenie rodzaju i częstotliwości pomiaru wyniku PFS. W oparciu o aktualnie dostępne dane, przeprowadzenie porównania pośredniego jak również PAITC nie było możliwe, z uwagi na heterogeniczność badań. Wyniki takich porównań byłyby niewiarygodne i nie spełniły obecnych wytycznych (np. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*).

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		PRIMA i PAOLA-1 została oceniona na podstawie założeń przedstawionych w wytycznych *Decision Support Unit in NICE DSU Technical Support Document*; analizowanym punktem końcowym był PFS. W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PAOLA-1, wymienione w opracowaniu wtórnym Lorusso i wsp. [33], było to jedyne badanie dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii raka jajnika.	
Hirte i wsp. 2021 [35] **ocena w skali AMSTAR 2: NISKA**	Przeprowadzony przegląd systematyczny miał na celu analizę skuteczności klinicznej terapii konsolidacyjnych i podtrzymujących, stosowanych w leczeniu nowo zdiagnozowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, w stadium zaawansowania II, III lub IV.	Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych: Medline, Embase i PROSPERO w okresie od stycznia 2003 do sierpnia 2019 roku. Bazę PubMed przeszukano od stycznia 2018 roku do października 2019 roku. Ponadto w okresie od 2017 do października 2019 roku przeszukano strony konferencji organizowanych przez *American Society of Clinical Oncology, Society of Gynecologic Oncology, European Society of Gynaecological Oncology*, i *European Society for Medical Oncology*. Dodatkowo przeszukano bazę danych *National Cancer Institute Clinical Trials Database* w celu odnalezienia badań w toku a także analizowano referencje włączonych badań.	Ostatecznie do przeglądu włączono 27 badań (opisanych w 40 referencjach) oraz 1 badanie w postaci abstraktu konferencyjnego, dotyczących terapii konsolidacyjnych lub podtrzymujących, w tym badanie PAOLA-1 które dotyczyło porównania efektywności olaparybu + bewacyzumabu vs placebo + bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym chorych z rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej. Biorąc pod uwagę, że przedmiotem niniejszej analizy jest ocena efektywności olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem, poniżej przedstawiono przede wszystkim omówione w ramach opracowania wtórnego Hirte i wsp. 2021 [35] wyniki badania PAOLA-1, na końcu zamieszczając najważniejsze wyniki i wnioski płynące z omawianego opracowania wtórnego dotyczące efektywności komparatorów w terapii raka jajnika. <u>Wyniki dotyczące badania PAOLA-1</u> <u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla badania PAOLA-1 oceniono jako niskie.</u> Badanie PAOLA-1 dotyczyło pacjentów, którzy otrzymywali bewacyzumab z chemioterapią opartą na platynie jako leczenie uzupełniające i kontynuowali leczenie podtrzymujące bewacyzumabem przez kolejnych 11 miesięcy. Po zakończeniu chemioterapii z bewacyzumabem, pacjenci bez progresji choroby zostali losowo przydzieleni do stosowania dodatkowego leczenia podtrzymującego olaparybem lub placebo przez 24 miesiące. Dołączenie do leczenia olaparybu prowadziło do wydłużenia PFS w porównaniu z placebo (22,1 miesiąca vs. 16,6 miesiąca, HR=0,59, 95% CI 0,49; 0,72) w populacji ogólnej pacjentów. Wyniki z zakresu przeżycia całkowitego nie są jeszcze dojrzałe. Analizy w podgrupach wykazały, że pacjenci z patogennym wariantem *BRCA1/2* w porównaniu z pacjentami bez patogennego wariantu *BRCA1/2* lub pacjenci z HRD w porównaniu z pacjentami bez HRD uzyskali dłuższy PFS podczas

<table>
<tr><th>Referencja</th><th>Cel opracowania</th><th>Metodyka</th><th>Wyniki i wnioski</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Wykorzystano słowa kluczowe: ovarian", "cancer" i "randomized trial" oraz ich synonimy/alternatywy jak również nazwy różnych leków stosowanych w leczeniu systemowym.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zasadami PRISMA.

<u>Kryteria włączenia badań od meta-analizy:</u>
-badania RCT, w których uczestniczyło co najmniej 30 pacjentów w każdej z grup,
-badania uwzględniające pacjentki z nowo zdiagnozowanym nabłonkowym rakiem jajnika, w stopniu zaawansowania II, III lub IV, po operacji (pierwotnej lub odroczonej) i po ukończeniu chemioterapii I linii;
- badania w których raportowano wyniki dla co najmniej jednego z wymienionych punktów końcowych: przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS), zdarzeń niepożądanych czy wyników raportowanych przez pacjentów (ang. patient reported outcomes).

<u>Wykluczano:</u></td><td>przyjmowania olaparybu. Zatem ogólna korzyść w zakresie PFS może wynikać z silnej korzyści w zakresie PFS u pacjentów z patogennym wariantem BRCA1/2 i guzami HRD. Pacjenci w grupie olaparybu doświadczali częściej zdarzeń niepożądanych stopnia 3., ale nie było statystycznie istotnej różnicy w jakości życia między dwiema grupami.

<u>Ogólne wnioski dotyczące efektywności komparatorów w terapii raka jajnika</u>

Tabela 102. Zestawienie wyników badań dla interwencji wnioskowanej i komparatorów.
<table>
<tr><th>Badanie</th><th>Grupa badana vs kontrolna</th><th>Mediana okresu obserwacji</th><th>PFS mediana (miesiące) [95% CI]</th><th>OS</th></tr>
<tr><td>PAOLA-1</td><td>Olaparyb do 24 miesięcy+bewacyzumab do 11 miesięcy vs placebo+bewacyzumab do 11 miesięcy</td><td>2 lata</td><td>21,1 vs 16,6 [populacja ogólna] HR=0,59 [0,49; 0,72], p<0,0001</td><td rowspan="4">Nie oszacowano</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Po 2 latach: 37,2 vs 21,7; HR=0,31 [0,20; 0,47]; p<0,05
Subpopulacja BRCA1</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Po 2 latach: 18,9 vs 16,0; HR=0,71 [0,58; 0,88]; p<0,05, test interakcji p<0,01
Subpopulacja BRCA2</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Po 2 latach: 37,2 vs 17,7; HR=0,33 [0,25; 0,45], p<0,05
Subpopulacja HRD</td></tr>
<tr><td>SOLO1</td><td>Olaparyb do 24,6 miesięcy vs placebo do 13,9 miesięcy</td><td>3 lata</td><td>60% vs 27%; HR=0,30 [0,23; 0,41]; p<0,001</td><td>Częściowa analiza: 84% vs 80%; HR=0,95 [0,60; 1,53], p>0,05</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski				
		-badania opublikowane w języku innym niż angielski, w których >20% pacjentek miało raka nawrotowego, było nieoperowanych lub w stadium I (bez analizy w podgrupach). W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PAOLA-1, uwzględnione również w opracowaniu wtórnym Hirte i wsp. 2021 [35], było to jedyne badanie dotyczące stosowania olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii raka jajnika.	**PRIMA**	Niraparyb do 36 miesięcy vs placebo	13,8 miesiąca	13,8 vs 8,2 [populacja ogólna], HR=0,62 [0,50; 0,76]; p<0,001	Analiza częściowa: 84% vs 77%; HR=0,70 [0,44; 1,11]; p>0,05
						21,9 vs 10,4, HR=0,43 [0,31; 0,59], p<0,01 Subpopulacja HRD	Analiza częściowa po 2 latach: 91% vs 85%, HR=0,61 [0,27; 1,39], p>0,05
			ICON7	Bewacyzumab do 18 cykli vs obserwacja	4,1 roku	29,2 [27,7; 30,7] vs 27,6 [26,1; 29,2] [populacja ogólna], HR =0,93 [0,83; 1,05], p = nieistotny	45,5 [44,2; 46,7] vs 44,6 [43,2; 45,9], HR=0,99 [0,85; 1,14]; p=0,85
			GOG-0218	Bewacyzumab od 2 do 22 cyklu vs placebo	17,4 miesiąca	14,1 vs 10,3; HR=0,717 [0,63; 0,82]; p<0,001 [populacja ogólna]	Po 102,9 miesiącach: 43,4 vs 41,1; HR=0,96 [0,85; 1,09], p=0,53

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<table><tr><td></td><td></td><td></td><td>19,6 vs 15,4; HR=0,95 [0,71; 1,26], p>0,05 Subpopulacja z *BRCA1/2*</td><td>62,2, 62,0, p=nieistotne Subpopulacja z *BRCA1/2*</td></tr></table> PFS –przeżycie wolne od progresji choroby, OS – przeżycie całkowite. Podsumowując, dowody naukowe wskazują na kliniczne korzyści ze stosowania olaparybu, niraparybu, weliparybu i bewacyzumabu w terapii podtrzymującej I linii u pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium III-IV, bez istotnego obniżenia jakości życia.
Hirte i wsp. 2021 [34] **Odstąpiono od oddzielnej oceny przeglądu w skali AMSTAR2, ocena w skali AMSTR2 jest analogiczna jak dla przeglądu Hirte i wsp. 2021 [35]**	Celem opracowania opartego na przeglądzie systematycznym było opracowanie zaleceń dotyczących systemowego leczenia konsolidacyjnego lub podtrzymującego u kobiet z nowo zdiagnozowanym nabłonkowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej w stadium II, III lub IV, wszystkich typów histologicznych.	W opracowaniu oparto się na przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w opisanej powyżej referencji Hirte i wsp. 2021 [35]. Na podstawie zidentyfikowanych badań opracowano rekomendacje, których siłę przedstawiono w systemie GRADE. Grupa Robocza opracowała zalecenia i dokonała ich przeglądu w oparciu o uwagi recenzentów wewnętrznych i zewnętrznych. W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PAOLA-1, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym Hirte i wsp. 2021 [34], było to jedyne badanie dotyczące stosowania olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii raka jajnika.	Ostatecznie do przeglądu włączono 27 badań (opisanych w 40 referencjach) oraz 1 badanie w postaci abstraktu konferencyjnego, dotyczących terapii konsolidacyjnych lub podtrzymujących, w tym badanie PAOLA-1 które dotyczyło porównania efektywności olaparybu + bewacyzumabu vs placebo + bewacyzumabu w leczeniu podtrzymujących chorych z rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej. Biorąc pod uwagę, że przedmiotem niniejszej analizy jest ocena efektywności olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem poniżej przedstawiono przede wszystkim omówione w ramach opracowania wtórnego Hirte i wsp. 2021 [34] wyniki badania PAOLA-1, na końcu zamieszczając najważniejsze rekomendacje. <u>Zalecenia dotyczące terapii podtrzymującej:</u> **Rekomendacja:** Leczenie podtrzymujące olaparybem w dawce 300 mg dwa razy na dobę doustnie przez okres do dwóch lat lub do progresji powinno być zalecane u nowo zdiagnozowanych pacjentów w stadium III lub IV nabłonkowego raka jajnika z mutacją *BRCA1/2* (somatyczną lub z linii zarodkowej), którzy są w całkowitej lub częściowej remisji po leczeniu pierwszego rzutu (operacji cytoredukcyjnej i leczeniu uzupełniającym). W badaniu SOLO1 pacjenci z mutacją *BRCA1, BRCA2* lub obiema mutacjami (somatycznymi lub germinalnymi), przyjmujący olaparyb jako terapię podtrzymującą, mieli wyższy wskaźnik PFS niż pacjenci w grupie placebo (60% vs. 27%, p < 0,01, a analiza wrażliwości dla PFS w ocenie badacza wykazała, że różnica między obiema grupami wyniosła 36,1 miesiąca (49,9 vs 13,8 miesiąca, p < 0,01). Jednak ostateczne dane z zakresu przeżycia całkowitego są niedojrzałe. Pacjenci w grupie olaparybu częściej doświadczali anemii i jakichkolwiek działań niepożądanych 3. stopnia. Nie było klinicznie znaczącej różnicy między dwiema grupami pod względem jakości życia po dwóch latach. W badaniu PAOLA-1 chorzy otrzymywali bewacyzumab z chemioterapią opartą na platynie jako leczenie uzupełniające, a wszyscy chorzy kontynuowali leczenie bewacyzumabem przez kolejne 11 miesięcy lub do progresji. Pod koniec leczenia uzupełniającego pacjenci z całkowitą lub częściową remisją zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej olaparyb jako leczenie podtrzymujące przez 24 miesiące w porównaniu z placebo.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			Zastosowanie schematu z olaparybem prowadziło do wydłużenia do PFS w porównaniu z placebo. Dane dotyczące przeżycia całkowitego nie są jeszcze dostępne. Pacjenci w grupie eksperymentalnej mieli więcej zdarzeń niepożądanych stopnia 3. i częściej doświadczali niedokrwistości. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami w zakresie jakości życia. Analizy podgrup wykazały, że pacjenci z HRD mieli lepszy PFS. Uzasadnienie: W badaniu SOLO1, chociaż ostateczne dane dotyczące OS są niedojrzałe, wydłużenie PFS w wyniku stosowania olaparybu było wysokie (36-miesięczna różnica między dwiema grupami) u pacjentów z mutacją *BRCA1/2* z możliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi. W związku z tym Grupa Robocza wydaje obecnie „Rekomendację" dla olaparybu zamiast „Słabej rekomendacji", jak sugerowali recenzenci wewnętrzni i zewnętrzni. W przypadku badania PAOLA-1 zwrócono uwagę na brak ramienia kontrolnego, w którym stosowano by monoterapię olaparybem. Dlatego nie jest jasne, czy samo leczenie podtrzymujące olaparybem przyniesie korzyści u pacjentów z HRD w porównaniu z pacjentami bez HRD. W badaniu PAOLA-1 nie jest możliwe ocenienie dodatkowego pożądanego efektu bewacyzumabu; dlatego nie zaleca się obecnie stosowania olaparybu z bewacyzumabem jako terapii podtrzymującej. <u>Zalecenia dla innych leków:</u> Niraparyb (zalecenie słabe), weliparyb (zalecenie słabe) i bewacyzumab (zalecenie słabe) są rekomendowane u niektórych pacjentów z nowo rozpoznanym rakiem nabłonka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej w III–IV stopniu zaawansowania.
Tew i wsp. 2020 [36] **ocena w skali AMSTAR 2: KRYTYCZNIE NISKA**	Celem opracowania opartego na przeglądzie systematycznym było opracowanie zaleceń dotyczących zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej.	Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych: PubMed (poszukiwane badania opublikowane w okresie od stycznia 2009 roku do maja 2019 roku; aktualizacja przeszukania w kwietniu 2020 roku). Ponadto przeszukano strony organizacji *American Society of Clinical Oncology, Society of Gynecologic Oncology* (2020 rok), i *European Society for Medical Oncology* (2019 rok), a także bazę danych FDA *Center for Drug Evaluation and Research*. Zastosowano słowa kluczowe dla problemu zdrowotnego oraz poszczególnych inhibitorów	Ostatecznie do przeglądu włączono 17 badań, w tym badanie PAOLA-1 które dotyczyło porównania efektywności olaparybu + bewacyzumabu vs placebo + bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym chorych z rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej. Biorąc pod uwagę, że przedmiotem niniejszej analizy jest ocena efektywności olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem, poniżej przedstawiono przede wszystkim omówione w ramach opracowania wtórnego Tew i wsp. 2020 [36] wyniki badania PAOLA-1, na końcu zamieszczając najważniejsze rekomendacje dotyczące zastosowania olaparybu w terapii nowo zdiagnozowanego raka jajnika. <u>Wyniki dotyczące badania PAOLA-1</u> <u>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu PAOLA-1 oceniono jako niskie.</u> Badanie PAOLA-124 jest pierwszym badaniem III fazy oceniającym skuteczność olaparybu z bewacyzumabem jako terapii podtrzymującej pierwszej linii u pacjentek z zaawansowanym (stadium FIGO III-IV), surowiczym (o niskim stopniu zróżnicowania) i endometrioidalnym nabłonkowym rakiem jajnika z całkowitą lub częściową odpowiedzią na standardową chemioterapię opartą na platynie podawaną z bewacyzumabem. Pacjenci, których nie ograniczał wynik zabiegu chirurgicznego lub status mutacji *BRCA*, zostali losowo przydzieleni do otrzymywania olaparybu przez okres do 24 miesięcy i bewacyzumabu łącznie przez 15 miesięcy lub placebo. Statystycznie istotną poprawę PFS wykazano w populacji ITT w

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		PARP. Kryteria włączenia badań od przeglądu: - populacja: dorosłe kobiety z nabłonkowym rakiem jajnika; - interwencje: inhibitory PARP, w tym olaparyb, niraparyb, rukaparyb i weliparyb; - komparator: standardowa terapia lub placebo; - punkty końcowe: przeżycie, odpowiedź na leczenie, jakość życia, zdarzenia niepożądane; - badania w pełni opublikowane lub aktualne doniesienia konferencyjne, badania RCT fazy II-III w języku angielskim; - w przypadku szczególnych okoliczności, prospektywne, jednoramienne badania kliniczne. <u>Wykluczano:</u> -edytoriale, komentarze, listy, artykuły z wiadomościami, raporty przypadków, przeglądy narracyjne; - badania w języku innym niż angielski. Każde zalecenie zawiera ocenę typu i siły zalecenia, dowodów i potencjalnego błędu (*bias*). W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono badanie PAOLA-1, wzięte pod uwagę również w	porównaniu z placebo (mediana PFS 22,1 miesiąca wobec 16,6 miesiąca; HR 0,59; 95% CI: 0,49; 0,72; p<0,0001). Wcześniej zaplanowane analizy w podgrupach wykazały, że pacjenci z mutacjami *BRCA* (HR=0,31; 95% CI: 0,20; 0,47) oraz pacjenci z dodatnim statusem HRD (w tym guzy z mutacją *BRCA*; HR=0,33; 95% CI: 0,25; 0,45) odnoszą największe korzyści w zakresie wydłużenia PFS w wyniku zastosowania olaparybu. Nie zaobserwowano korzyści u pacjentów z ujemnym statusem HRD (16,6 vs 16,2 miesięcy; HR=1,00; 95% CI: 0,75; 1,35). Niedawne dopuszczenie do obrotu olaparybu stosowanego wraz z bewacyzumabem było ograniczone do kobiet z mutacja *BRCA* i/lub niestabilnością genomową stwierdzoną przy zastosowaniu testu Myriad myChoice CDx (Myriad Genetics, Salt Lake City, UT) i które uzyskały odpowiedź (całkowitą lub częściową) po chemioterapii wraz z bewacyzumabem. Wyniki z zakresu przeżycia całkowitego były niedojrzałe, natomiast wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono w poniższej tabeli. **Tabela 103. Wyniki badania PAOLA-1 dla interwencji wnioskowanej oraz badania SOLO1 (olaparyb w monoterapii) z zakresu bezpieczeństwa, w leczeniu pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika.** **Bada-nie** | **Inter-wencja** | **Liczba pacjentów** | **Zdarzenie niepożądane ¾ stopnia nasilenia, (%)** | | | | | | | | | **Zmę-czenie** | **Nudnosc i/ Wymioty** | **Anem ia** | **Neutro -penia** | **Trombo-cytopenia** **PAOLA -1** | Olaparyb +bewacy zumab | 535 | 5 | 4 | 17 | 6 | 2 | Placebo+ bewacyz umab | 267 | 1 | 3 | <1 | 3 | <1 **SOLO1** | Olaparyb | 260 | 4 | 1,1 | 22 | 9 | 1 | Placebo | 130 | 2 | 1 | 2 | 5 | 2 <u>Kluczowe rekomendacja dotyczące zastosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanego raka jajnika</u> Zalecenie 2.0. Inhibitory PARP nie są zalecane do stosowania w początkowym leczeniu wczesnego

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		opracowaniu wtórnym Tew i wsp. 2020 [36], było to jedyne badanie dotyczące stosowania olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii raka jajnika.	stadium (stadium I-II) nabłonkowego raka jajnika, ponieważ nie ma wystarczających dowodów na poparcie ich stosowania w tej populacji (Typ: nieformalny konsensus, korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: niewystarczająca; Siła zalecenia: silna). Zalecenie 2.1. Kobietom z nowo rozpoznanym nabłonkowym rakiem jajnika w stadium III-IV, które uzyskały całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię I linii opartą na platynie, należy zaproponować leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP - olaparybem (dla osób z germinalnymi lub somatycznymi lub prawdopodobnie patogennymi wariantami mutacji w genach *BRCA*1 lub *BRCA*2) lub niraparybem (wszystkie kobiety) w surowiczym raku jajnika o wysokim stopniu złośliwości lub endometrioidalnym raku jajnika. • Terapia podtrzymująca inhibitorami PARP powinna składać się z olaparybu (300 mg doustnie co 12 godzin przez 2 lata) lub niraparybu (200-300 mg doustnie dziennie przez 3 lata). U wybranych osób można rozważyć dłuższy czas trwania leczenia. (Rodzaj zalecenia: oparty na dowodach naukowych, korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna). Zalecenie 2.2. Dodanie olaparybu do leczenia podtrzymującego bewacyzumabem może być oferowane pacjentom z surowiczym rakiem jajnika o wysokiej złośliwości w stadium III-IV lub rakiem endometrioidalnym i patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi wariantami mutacji w genach *BRCA*1 lub *BRCA*2 i/lub z niestabilnością genomową, określoną za pomocą testu Myriad myChoice CDx, oraz którzy uzyskali częściową lub całkowitą odpowiedź na chemioterapię z bewacyzumabem (Rodzaj zalecenia: oparty na dowodach naukowych, korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: silna; Siła zalecenia: silna).
NICE 2020 [38] **Z uwagi na fakt, że część danych zawarta została w niedostępnych załącznikach lub została utajniona, odstąpiono od przeprowadzenie oceny w skali AMSTAR2.**	Celem raportu była miedzy innymi ocena efektywności klinicznej olaparybu stosowanego wraz z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym, w populacji pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, które uzyskały odpowiedź po I linii chemioterapii opartej na platynie i bewacyzumabie [wniosek dotyczy subpopulacji z HRD]. W raporcie uwzględniono między innymi wniosek o objęcie refundacją wnioskowanej interwencji złożony do brytyjskiej	Przegląd systematyczny badań został przeprowadzony przez wnioskodawcę zgodnie z zaleceniami PRISMA oraz *Centre for Reviews and Disseminations*. Przeszukano: - bazy danych: EMBASE, MEDLINE, The Cochrane library; - rejestry badań: US NIH registry & results database; WHO ICTRP; - konferencje: AACR; ASCO; ESMO; HTAi; ISPOR; SGO; SMD; - inne źródła: CADTH; NICE; PBAC; SMC oraz referencje włączonych badań. Pierwotne przeszukania	Podstawę raportu stanowiło omówienie wyników badania PAOLA-1, w którym porównywano zastosowanie olaparybu stosowanego w skojarzeniu z bewacyzumabem (15 mg/kg) w ramach leczenia podtrzymującego, względem bewacyzumabu wraz z placebo, w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po chemioterapii opartej na pochodnej platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem, (w tym subpopulacji pacjentek, u których stwierdzono występowanie niedoboru procesu rekombinacji homologicznej - HRD). PAOLA-1 było badaniem sponsorowanym zewnętrznie, które zostało zaprojektowane w ścisłej współpracy ze społecznością akademicką w celu odzwierciedlenia praktyki klinicznej w krajach uczestniczących w badaniu. Badanie osiągnęło swój pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie badacza (PFS; zgodnie z kryteriami RECIST 1.1) podczas wcześniej zaplanowanej analizy, wykazując statystycznie istotną i klinicznie istotną korzyść z dodania olaparybu do leczenia podtrzymującego bewacyzumabem (HR = 0,59; 95% CI: 0,49; 0,72; p<0,001). Mediana czasu trwania PFS uzyskanego dzięki dodaniu olaparybu do bewacyzumabu (22,1 miesiąca) jest bezprecedensowa w populacji kobiet niewyselekcjonowanych ze względu na status biomarkerów lub wyniki wcześniejszej interwencji chirurgicznej. Ponadto, wcześniej zaplanowane analizy w podgrupach wykazały, że kobiety, których guzy były HRD-dodatnie, doświadczyły znacznej poprawy PFS po zastosowaniu olaparybu i bewacyzumabu (przy użyciu testu myChoice®HRD Plus [Myriad Genetic Laboratories Inc.]) (HR = 0,33, 95% CI: 0,25, 0,45). U pacjentów z guzami HRD-ujemnymi lub nieznanym statusie HRD, mediana PFS

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	agencji NICE przez Podmiot Odpowiedzialny.	przeprowadzono w maju 2019 roku, a aktualizację w styczniu 2020 roku. Kryteria włączenia: - populacja: pacjentki z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, - interwencja: chemioterapia oparta na związkach platyny z bewacyzumabem (15 mg/kg co 3 tygodnie) a następnie olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach terapii podtrzymującej u pacjentek z odpowiedzią na leczenie; - komparatory: chemioterapia oparta na związkach platyny i obserwacja; - w przypadku pacjentek które mogą otrzymywać bewacyzumab w ramach *Cancer Drug Fund*: chemioterapia oparta na platynie+bewacyaumab (7,5 mg/kg co 3 tygodnie, a następnie bewacyzumab w leczeniu podtrzymującym; - punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby; przeżycie całkowite, przeżycie do drugiej progresji choroby, czas do następnej linii chemioterapii, jakość życia, zdarzenie niepożądane. W niniejszej analizie klinicznej	wynosiła 16,9 miesiąca dla leczenia podtrzymującego olaparybem i bewacyzumabem w porównaniu do 16,0 miesięcy dla leczenia podtrzymującego bewacyzumabem (plus placebo) (HR=0,92 95% CI: 0,72, 1,17). W tej grupie korzyść zaobserwowano u pacjentów o nieznanym statusie HRD (HR=0,71,95% CI: 0,46, 1,10). Wyniki niezakotwiczonego porównania pośredniego z dopasowaniem populacji (PAITC) przeprowadzonego z wykorzystaniem indywidualnych danych pacjentów dotyczących PFS ocenianego przez badacza (zgodnie z wersją RECIST 1.1) z badania SOLO1 (olaparyb w porównaniu z placebo u pacjentów z mutacjami *BRCA*) połączone z podgrupą pacjentów z mutacjami *BRCA* z badania PAOLA-1 (olaparyb + bewacyzumab w porównaniu z placebo + bewacyzumab) wykazały, że dodanie bewacyzumabu do olaparybu wiązało się ze znaczącą poprawą w PFS w porównaniu z samym olaparybem (HR=0,71; 95% CI: 0,45; 1,09). Skorygowane krzywe Kaplana-Meiera uległy wczesnemu rozdzieleniu na korzyść olaparybu + bewacyzumabu (w porównaniu z monoterapią olaparybem lub placebo + bewacyzumab) i pozostały rozdzielone przez większość okresu obserwacji. Podobnie jak w przypadku porównania badania PAOLA-1 z SOLO1 (olaparyb w monoterapii vs placebo), przeprowadzono niezakotwiczone, porównanie pośrednie po dopasowaniu populacji pomiędzy ramionami aktywnymi i kontrolnymi badania PRIMA (niraparyb w porównaniu z placebo) i PAOLA-1 (olaparyb z bewacyzumabem w porównaniu z placebo z bewacyzumabem). Wyniki tej analizy wskazują, że dodanie olaparybu do bewacyzumabu istotnie poprawiło PFS w stosunku do: •Niraparybu (HR=0,57; 95% CI: 0,41, 0,80), •Bewacyzumabu (+placebo) (HR=0,40; 95% CI: 0,28, 0,57); • Placebo (HR=0,23; 95% CI: 0,16, 0,33), u pacjentów z guzami HRD-dodatnimi, którzy mieli chorobę w III stadium z widocznym zmianami resztkowymi po operacji cytoredukcyjnej, nieoperacyjnym guzem stopnia III, chorych z chorobą w stopniu IV czy osób, które otrzymały chemioterapię neoadjuwantową **Stosunek korzyści klinicznej do bezpieczeństwa analizowanej interwencji zostało oceniony przez NICE pozytywnie, czego efektem była pozytywna rekomendacja dotycząca zastosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach *Cancer Drug Fund*, w subpopulacji pacjentek z HRD.**

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		uwzględniono badanie PAOLA-1, wzięte pod uwagę również w opracowaniu wtórnym NICE 2020 [38], było to jedyne badanie dotyczące stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii raka jajnika.	

15.8. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANEGO BADANIA KLINICZNEGO(RCT)

Tabela 104. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie PAOLA-1 [1]-[14].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja centralna, blokowa, ze stratyfikacją ze względu na odpowiedź na leczenie I rzutu (chemioterapia oparta na związkach platyny) oraz status mutacji *BRCA* (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem internetowego lub interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; nie opisano metody zamaskowania
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: dodatkowa ocena pierwszorzędowego punktu końcowego przez niezależny centralny panel ekspertów.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane; badanie wciąż jest w toku.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Tabela 105. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie PRIMA [15]-[18].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja centralna, ze stratyfikacją ze względu na odpowiedź na leczenie I rzutu (chemioterapia oparta na związkach platyny), zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej (tak lub nie) i status rekombinacji homologicznej (niedobór vs brak mutacji genów związanych z rekombinacją homologiczną vs nieokreślony status) (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem internetowego systemu odpowiedzi głosowej.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; placebo imitujące niraparyb
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: dodatkowa ocena pierwszorzędowego punktu końcowego przez niezależny centralny panel ekspertów.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Raportowano wyniki dla wszystkich punktów końcowych określonych w protokole badania.

Tabela 106. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie SOLO1 [26]-[29].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/ niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie randomizowane; randomizacja centralna, blokowa, ze stratyfikacją ze względu na odpowiedź po chemioterapii opartej na związkach platyny (stratyfikacja stanowi pewne ograniczenie randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: metoda z wykorzystaniem internetowego lub interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem; nie opisano metody zamaskowania
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: dodatkowa ocena pierwszorzędowego punktu końcowego przez niezależny centralny panel ekspertów.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane; część chorych nadal pozostaje monitorowana w celu oszacowania przeżycia całkowitego.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

15.9. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR 2

Tabela 107. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz I.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Ruscito i wsp. 2020 [30]	Gong i wsp. 2020 [31]	Guy i wsp. 2020 [32]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK, jeśli jest zawarta: - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. Opcjonalnie (rekomendowane): - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli: Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające wszystkie poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. TAK, jeśli: Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK", a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych: - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE	NIE	TAK	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych): - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę";	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Ruscito i wsp. 2020 [30]	Gong i wsp. 2020 [31]	Guy i wsp. 2020 [32]
	- przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.				
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK, jeśli jedno z poniższych: - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (≥80%); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka	TAK NIE	TAK	NIE (brak informacji)	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK, jeśli jedno z poniższych: - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (≥80%); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli: - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. TAK, jeśli dodatkowo: - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe): - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe): - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. *study's setting*); - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. *risk of bias*) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	**Dla badań RCT:** Dla „częściowego TAK" RoB powinno być ocenione na podstawie: - braku ukrycia kodu alokacji (ang. *unconcealed allocation*) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiejkolwiek przyczyny).	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK (użyto narzędzia Cochrane Collaboration)	TAK (użyto narzędzia Cochrane Collaboration)	NIE (brak danych)

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Ruscito i wsp. 2020 [30]	Gong i wsp. 2020 [31]	Guy i wsp. 2020 [32]
	TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.				
	Dla badań nie-RCT: Dla „częściowego TAK" RoB powinno być ocenione na podstawie: - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. *selection bias*). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE (brak danych)
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli: - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. *Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK".*	TAK NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	**Dla badań RCT:** Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiejkolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy
	Dla badań nie-RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w mata-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	-	-	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	Tak, jeśli: - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Ruscito i wsp. 2020 [30]	Gong i wsp. 2020 [31]	Guy i wsp. 2020 [32]
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	Tak, jeśli: - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. *publication bias*) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	NIE	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	**WYSOKA** - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań **UMIARKOWANA** - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań **NISKA** - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **KRYTYCZNIE NISKA** - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	**NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Ruscito i wsp. 2020 [30]	Gong i wsp. 2020 [31]	Guy i wsp. 2020 [32]
	** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:				

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 108. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. II.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Hirte i wsp. 2021 [35]	Liu i wsp. 2021 [37]	Tew i wsp. 2020 [36]	Yang i wsp. 2020 [39]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK, jeśli jest zawarta: - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. Opcjonalnie (rekomendowane): - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli: Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające wszystkie poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. TAK, jeśli: Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK", a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE	TAK (protokół zarejestrowany na PROSPERO)	TAK (protokół zarejestrowany na PROSPERO)	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych: - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych): - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania;	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Hirte i wsp. 2021 [35]	Liu i wsp. 2021 [37]	Tew i wsp. 2020 [36]	Yang i wsp. 2020 [39]
	- w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę"; - przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.					
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK, jeśli jedno z poniższych: - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (≥80%); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka	TAK NIE	NIE (tylko na etapie analizy pełnych tekstów)	TAK	TAK (nie podano wprost tej informacji, jednakże badania analizował panel Ekspertów)	NIE (brak danych)
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK, jeśli jedno z poniższych: - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (≥80%); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków	TAK NIE	TAK	TAK	TAK (nie podano wprost tej informacji, jednakże badania analizował panel Ekspertów)	NIE (brak danych)
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli: - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. TAK, jeśli dodatkowo: - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe): - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe): - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki);	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	Częściowo TAK	TAK	Częściowo TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Hirte i wsp. 2021 [35]	Liu i wsp. 2021 [37]	Tew i wsp. 2020 [36]	Yang i wsp. 2020 [39]
	- opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. *study's setting*); - określono ramy czasowe okresu obserwacji.					
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. *risk of bias*) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	**Dla badań RCT:** Dla „częściowego TAK" RoB powinno być ocenione na podstawie: - braku ukrycia kodu alokacji (ang. *unconcealed allocation*) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiejkolwiek przyczyny). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK	TAK	TAK	TAK
	Dla badań nie-RCT: Dla „częściowego TAK" RoB powinno być ocenione na podstawie: - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. *selection bias*). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	NIE	TAK	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli: - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. *Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK".*	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	**Dla badań RCT:** Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiejkolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK
	Dla badań nie-RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w mata-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Hirte i wsp. 2021 [35]	Liu i wsp. 2021 [37]	Tew i wsp. 2020 [36]	Yang i wsp. 2020 [39]
	czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.					
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	Tak, jeśli: - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	Tak, jeśli: - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. *publication bias*) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	**WYSOKA** - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA	**NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**	**NISKA**

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Hirte i wsp. 2021 [35]	Liu i wsp. 2021 [37]	Tew i wsp. 2020 [36]	Yang i wsp. 2020 [39]
	UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań **NISKA** - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **KRYTYCZNIE NISKA** - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań ** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	KRYTYCZNIE NISKA				

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 109. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. III.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Haddad/Hammoud i wsp. 2020 [40]-[41]^	Jiang i wsp. 2020 [42]	Lin i wsp. 2021 [43]	Hao i wsp. 2021 [44]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK, jeśli jest zawarta: - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. Opcjonalnie (rekomendowane): - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu?	Częściowo TAK, jeśli: Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające wszystkie poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. TAK, jeśli:	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Haddad/Hammoud i wsp. 2020 [40]-[41]^	Jiang i wsp. 2020 [42]	Lin i wsp. 2021 [43]	Hao i wsp. 2021 [44]
[Kluczowa domena]	Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK", a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.					
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych: - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych): - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę"; - przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK, jeśli jedno z poniższych: - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (≥80%); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka	TAK NIE	NIE	TAK	TAK	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK, jeśli jedno z poniższych: - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (≥80%); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków	TAK NIE	NIE	TAK	TAK	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli: - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Haddad/Hammoud i wsp. 2020 [40]-[41]^	Jiang i wsp. 2020 [42]	Lin i wsp. 2021 [43]	Hao i wsp. 2021 [44]
	TAK, jeśli dodatkowo: - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.					
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe): - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe): - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. *study's setting*); - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	TAK	TAK	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. *risk of bias*) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	**Dla badań RCT:** Dla „częściowego TAK" RoB powinno być ocenione na podstawie: - braku ukrycia kodu alokacji (ang. *unconcealed allocation*) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiejkolwiek przyczyny). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	NIE	TAK	TAK	TAK
	Dla badań nie-RCT: Dla „częściowego TAK" RoB powinno być ocenione na podstawie: - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. *selection bias*). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT TAK	Uwzględniono jedynie badania RCT TAK	Uwzględniono jedynie badania RCT TAK
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla	TAK, jeśli: - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. *Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że*	TAK NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Haddad/Hammoud i wsp. 2020 [40]-[41]^	Jiang i wsp. 2020 [42]	Lin i wsp. 2021 [43]	Hao i wsp. 2021 [44]
poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	*poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.*					
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	**Dla badań RCT:** Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiejkolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	TAK	TAK	TAK
	Dla badań nie-RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w mata-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	Tak, jeśli: - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	NIE	TAK	TAK	TAK
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE	NIE	TAK	TAK	TAK
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	Tak, jeśli: - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	NIE	TAK	TAK	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono	Tak, jeśli: - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	NIE	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Haddad/Hammoud i wsp. 2020 [40]-[41]^	Jiang i wsp. 2020 [42]	Lin i wsp. 2021 [43]	Hao i wsp. 2021 [44]
odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. *publication bias*) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]		Nie przeprowadzono meta-analizy				
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	NIE	TAK	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	**WYSOKA** - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań **UMIARKOWANA** - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań **NISKA** - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **KRYTYCZNIE NISKA** - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań ** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	**KRYTYCZNIE NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem. ^opracowania Haddad/Hammoud i wsp. 2020 [40]-[41] były dostępne jedynie w formie abstraktów konferencyjnych, co utrudnia wiarygodną ocenę jakości metodologicznej.

Tabela 110. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* cz. IV.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Schettini i wsp. 2021 [45]	Ibrahim i wp. 2020 [46]	Shao i wsp. 2020 [47]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK, jeśli jest zawarta: - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. Opcjonalnie (rekomendowane): - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli: Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające wszystkie poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. TAK, jeśli: Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK", a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	NIE	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych: - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych): - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę"; - przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK, jeśli jedno z poniższych: - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone;	TAK NIE	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Schettini i wsp. 2021 [45]	Ibrahim i wp. 2020 [46]	Shao i wsp. 2020 [47]
	- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (≥80%); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka				
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK, jeśli jedno z poniższych: - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (≥80%); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli: - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. TAK, jeśli dodatkowo: - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe): - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe): - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakich przeprowadzano badania (ang. *study's setting*); - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. *risk of bias*) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	**Dla badań RCT:** Dla „częściowego TAK" RoB powinno być ocenione na podstawie: - braku ukrycia kodu alokacji (ang. *unconcealed allocation*) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiejkolwiek przyczyny). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT	TAK	TAK	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Schettini i wsp. 2021 [45]	Ibrahim i wp. 2020 [46]	Shao i wsp. 2020 [47]
	Dla badań nie-RCT: Dla „częściowego TAK" RoB powinno być ocenione na podstawie: - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. *selection bias*). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli: - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. *Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK".*	TAK NIE	NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	**Dla badań RCT:** Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiejkolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	TAK
	Dla badań nie-RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w mata-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych; - ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	Tak, jeśli: - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	NIE
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Schettini i wsp. 2021 [45]	Ibrahim i wp. 2020 [46]	Shao i wsp. 2020 [47]
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	Tak, jeśli: - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE	TAK	TAK	NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. *publication bias*) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK	NIE
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE	TAK	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	**WYSOKA** - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań **UMIARKOWANA** - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań **NISKA** - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **KRYTYCZNIE NISKA** - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań ** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	**NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**	**KRYTYCZNIE NISKA**

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem

15.10. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 111. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza
Klasyfikacja działań niepożądanych NCI-CTCAE wersja 4.	Skala oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych 1 stopień nasilenia: łagodne działania niepożądane. 2 stopień nasilenia: umiarkowane działania niepożądane. 3 stopień nasilenia: ciężkie działania niepożądane. 4 stopień nasilenia: działania niepożądane zagrażające życiu lub powodujące niezdolność do funkcjonowania. 5 stopień nasilenia: działania niepożądane zakończone śmiercią. Źródło: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf).
Kwestionariusz EORTC QLQ C30	Kwestionariusz EORTC QLQ C30 (wersja 3.0) został utworzony przez *European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC)*. Kwestionariusz zawiera pięć skal oceniających stan funkcjonalny, odnoszących się do: funkcjonowania fizycznego (PF;1-5), pełnienia ról społecznych (RF;6,7), funkcjonowania emocjonalnego (EF;21-24), pamięci i koncentracji (CF;20,25), funkcjonowania społecznego (SF;26,27), trzy skale oceniające objawy chorobowe: zmęczenie (FA;10,12,18), nudności i wymioty (NV;14,15) oraz ból (PA;9,19), a także skalę ogólnej oceny stanu zdrowia/jakości życia (QL;29,30). Dodatkowo obejmuje on sześć pojedynczych pytań oceniających takie objawy chorobowe, jak: utrata apetytu (AP;13), duszności (DY;8), bezsenność (SL;11), zaparcia (CO;16), biegunka (DI;17) oraz trudności finansowe będące konsekwencją choroby (FI;28). *Źródło: Zawisza K, Tobiasz-Adamczyk B, Nowak W, i wsp. Trafność i rzetelność kwestionariusza oceny jakości życia EORTC QLQ C30 oraz jego modułu dotyczącego pacjentek z nowotworami piersi (EORTC QLQ BR23). Ginekologia Polska. 2010; nr4.*
Kwestionariusz *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT)	Ogólny formularz FACT zawiera 27 pytań dotyczących 4 obszarów jakości życia: dobrostanu fizycznego, społecznego lub rodzinnego, emocjonalnego i czynnościowego. Nasilenie poszczególnych cech w ciągu ostatniego tygodnia jest oceniane przez chorego w 5-stopniowej skali opisowej (od braku w ogóle do bardzo znacznego), a poszczególnym stopniom są przypisywane punkty (0–4). Kwestionariusz FACT-O (*ovarian*) stanowi modyfikację ogólnego formularza dostosowaną do oceny jakości życia chorych z rakiem jajnika i uzupełnioną o specyficzne dla danego nowotworu aspekty życia. TOI (ang. *Trial Outcome Index*) to sumaryczny wskaźnik dobrostanu fizycznego i funkcjonalnego oraz kluczowych objawów raka jajnika, uzyskany na podstawie kwestionariusza FACT-O. Wyniki TOI mieszczą się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia; klinicznie istotną różnicę definiuje się jako zmianę o 10 punktów zarówno w obrębie grup terapeutycznych, jak i między nimi. Źródło: http://www.facit.org/facitorg/questionnaires
Kwestionarusz *Euro-Quality of Life Questionnaire - EuroQoL-5D* (EQ-5D)	Kwestionariusz oceny jakości życia *EuroQoL-5D* (EQ-5D) obejmuje 2 części: A. opisową, która obejmuje ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem w następujących kategoriach: 1 – zdolność poruszania się, 2 – samoopieka, 3 – zwykłe czynności, 4 – ból i dyskomfort, 5 – niepokój i przygnębienie. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie. B. wizualną skalę analogową (EQ-VAS), za pomocą której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia. Źródło: https://euroqol.org/
Skala sprawności wg Zubroda/WHO/ECOG	**Stopień** / **Charakterystyka** **0** – Brak objawów choroby, prawidłowa sprawność, zdolność do samodzielnego wykonywania wszystkich czynności i pracy. **1** – Obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności codziennych i lekkiej pracy, nie ma konieczności przebywania w łóżku w ciągu dnia. **2** – Obecność objawów choroby, znacznie ograniczona aktywność, zdolność do wykonywania czynności codziennych, brak zdolności do wykonywania pracy, konieczność przebywania w łóżku mniej niż 50% dnia. **3** – Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku ponad połowy dnia. **4** – Konieczność opieki osoby drugiej, stałe przebywanie w łóżku. **5** – Zgon. WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World health Organization*), ECOG – *ang. Eastern Cooperative Oncology Group.* [Źródło: http://ptgo.softwebo.pl/dla-lekarza/materialy-pomocnicze/skale-stosowane-w-onkologii/skala-sprawnosci-whozubrodaecog/

<table>
<tr><th>Nazwa skali/ kwestionariusza</th><th>Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza</th></tr>
<tr><td>Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST v. 1.1.</td><td>
Obrazowa ocena wyników leczenia oparta na kryteriach RECIST 1.1 (zmiany mierzalne)
<table>
<tr><th>Rodzaj odpowiedzi na leczenie</th><th>Charakterystyka</th></tr>
<tr><td>Całkowita odpowiedź (CR; ang. complete response)</td><td>Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych < 10 mm</td></tr>
<tr><td>Odpowiedź częściowa (CR; ang. partial response)</td><td>Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym</td></tr>
<tr><td>Stabilizacja choroby (SD; ang. stable disease)</td><td>Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD</td></tr>
<tr><td>Progresja choroby (PD; ang. progressive disease)</td><td>Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany</td></tr>
</table>
Kategorie odpowiedzi na leczenie zmian niemierzalnych na podstawie kryteriów RECIST 1.1.
<table>
<tr><th>Rodzaj odpowiedzi na leczenie</th><th>Charakterystyka</th></tr>
<tr><td>Całkowita odpowiedź (CR; ang. complete response)</td><td>ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych, wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm, normalizacja markerów nowotworowych*</td></tr>
<tr><td>Nie-CR i nie-PD</td><td>obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów nowotworowych[a]</td></tr>
<tr><td>Progresja choroby (PD; ang. progressive disease)</td><td>wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych</td></tr>
</table>
*Gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenie markerów nowotworowych.
Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie wg RECIST 1.1.
<table>
<tr><th>Zmiany mierzalne</th><th>Zmiany niemierzalne</th><th>Nowa zmiana</th><th>Ogólna odpowiedź</th></tr>
<tr><td>CR</td><td>CR</td><td>Nie</td><td>CR</td></tr>
<tr><td>CR lub PR</td><td>Nie-CR i nie-PD</td><td>Nie</td><td>PR</td></tr>
<tr><td>PR</td><td>Nie-PD</td><td>Nie</td><td>PR</td></tr>
<tr><td>SD</td><td>Nie-PD</td><td>Nie</td><td>SD</td></tr>
<tr><td>PD</td><td>Każda odpowiedź</td><td>Tak lub nie</td><td>PD</td></tr>
<tr><td>Każda odpowiedź</td><td>PD</td><td>Tak lub nie</td><td>PD</td></tr>
<tr><td>Każda odpowiedź</td><td>Każda odpowiedź</td><td>Tak</td><td>PD</td></tr>
</table>
CR – całkowita odpowiedź (ang. complete response), PR – częściowa odpowiedź (ang. partial response), SD – stabilizacja choroby (ang. stable disease), PD – progresja choroby (ang. progressive disease).

[Źródło: Płużański A. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. Journal of Oncology 2014; 64(4): 331–335.]
</td></tr>
<tr><td>Kwestionariusz EORTC QLQ-OV28</td><td>Jest to specyficzny kwestionariusz oceny jakości życia w raku jajnika, składa się z 28 pytań, w tym 10 skal dotyczących odczuwanych objawów oraz 3 skal dotyczących oceny funkcjonowania seksualnego. Możliwa do uzyskania ocena waha się w granicach od 0-100 punktów, przy czym wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia.

Źródło: [3]</td></tr>
</table>

15.11. TABELE POMOCNICZE

Tabela 112. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

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

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*: ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 113. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [199].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (utajnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego *Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)*	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych *Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)*	Należy opisać sposób zaślepienia personelu oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) *Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)*	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 114. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [232].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	**0-8 punktów**

Tabela 115. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		
Referencja		
Wybór badania	**Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób**	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)^^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
		Brak opisu
	Reprezentatywność grupy przypadków	Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
		Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
	Wybór grupy kontrolnej	Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
		Brak opisu
	Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana
		Brak opisu
Porównywalność	**Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?**	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
Ekspozycja	**Ustalenie ekspozycji**	Wiarygodna dokumentacja medyczna

Pytanie		
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania
		Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezweryfikowanej dokumentacji medycznej
		Brak opisu
	Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Tak
		Nie
	Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach
		Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

*według Wells GA , i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm.^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 116. Formularz do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2* [203].

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK, jeśli jest zawarta: - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. Opcjonalnie (rekomendowane): - ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK NIE
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli: Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające wszystkie poniższe elementy: - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. TAK, jeśli: Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK", a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim: - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu.	TAK Częściowo TAK NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych: - uzasadnienie włączenia jedynie badań randomizowanych (RCT); - LUB uzasadnienie włączenia jedynie badań nierandomizowanych (nie-RCT); - LUB uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT.	TAK NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych): - przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego); - przedstawiono słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; - w przypadku zastosowania ograniczeń (np. dla języka publikacji) uzasadniono takie postępowanie. TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę"; - przeszukanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK, jeśli jedno z poniższych: - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; - LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność (≥80%); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka	TAK NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
6. Czy ekstrakcja dabych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK, jeśli jedno z poniższych: - co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, co do tego, które dane należy wyekstrahować z włączonych badań; - LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części włączonych badań i osiągnęli oni dobrą zgodność (≥80%); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków	TAK NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	Częściowo TAK, jeśli: - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. TAK, jeśli dodatkowo: - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe): - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe): - szczegółowo opisano populację; - szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - szczegółowo opisano komparator (uwzględniając w uzasadnionych przypadkach dawki); - opisano założenia/warunki w jakihch przeprowadzano badania (ang. *study's setting*); - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. *risk of bias*) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	**Dla badań RCT:** Dla „częściowego TAK" RoB powinno być ocenione na podstawie: - braku ukrycia kodu alokacji (ang. *unconcealed allocation*) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiejkolwiek przyczyny). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - nieprawidłowej techniki randomizacji (nie w pełni losowej) ORAZ - selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania nie-RCT
	Dla badań nie-RCT: Dla „częściowego TAK" RoB powinno być ocenione na podstawie: - czynników zakłócających ORAZ - błędu systematycznego doboru próby (ang. *selection bias*). TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie: - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ - selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK, jeśli: - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. *Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK".*	TAK NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	**Dla badań RCT:** Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w meta-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ zbadano przyczyny jakiejkolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
	Dla badań nie-RCT: Tak, jeśli: - uzasadniono syntezę danych w mata-analizie - ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu syntezy wyników badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka wystąpiła; - ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających uzasadniono kumulację wyników na podstawie danych surowych;	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi
	- ORAZ przedstawiono odrębne wyniki dla badań RCT i nie-RCT, w przypadku gdy do przeglądu włączono oba typy badań.	
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	Tak, jeśli: - uwzględniono jedynie badania RCT o niskim RoB; - LUB w przypadku kumulacji wyników przeprowadzonej z uwzględnieniem badań RCT i/lub nie-RCT o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy oceniające potencjalny wpływ RoB na uzyskane wyniki.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego; - LUB jeśli uwzględniono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub badania nie-RCT; przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu.	TAK NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	Tak, jeśli: - w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników; - LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. *publication bias*) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	Tak, jeśli: - wyniki oceny błędu publikacji przedstawiono graficznie lub wykonano testy statystyczne i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	Tak, jeśli: - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów.	TAK NIE
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	**WYSOKA** - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań **UMIARKOWANA** - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań **NISKA** - jedna negatywna odpowiedź w kluczowej domenie bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań **KRYTYCZNIE NISKA** - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej z lub bez negatywnych odpowiedzi w domenach niekluczowych; nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań ** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 117. Formularz ekstrakcji danych z badań.
Badacz: [redacted]

Szczegóły badania
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:
Ocena badania:
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE. Ocena przeglądów systematycznych zgodnie ze skalą AMSTAR 2:
Uczestnicy

Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
Kryteria włączenia pacjentów do badania: Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

15.12. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 8 STYCZNIA 2021 ROKU 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 SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU”

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	[redacted]
Tytuł Analizy klinicznej:	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autor/ autorzy Analizy klinicznej:	[redacted]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	Analiza Problemu Decyzyjnego: 4.11.2021 Analiza kliniczna: 4.11.2021

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. *Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?*	Analiza Problemu Decyzyjnego: Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: wrzesień 2021) Analiza kliniczna: Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 14.07.2021)
2. *Czy analiza kliniczna zawiera:*	
2.1. *opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?*	Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w Analizie Problemu Decyzyjnego w rozdz. 2.
2.2. *opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnienie refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?*	Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego w rozdz. 4.

2.3. *przegląd systematyczny badań pierwotnych?*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 4 oraz rozdz. 15.1.
2.4. *kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie*	Tak; Analiza kliniczna • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4. • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4. • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4. • metodyki badań: rozdz. 2.4.
2.5. *wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 9.
3. *Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?*	Tak; Analiza kliniczna • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 10 (Dyskusja) oraz w Analizie Problemu Decyzyjnego rozdz. 2 i 3. • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3.; rozdz. 10 (Dyskusja).
4. *Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:*	
4.1. *porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?*	Tak; Analiza kliniczna: rozdz. 5. oraz 6.; Analiza Problemu Decyzyjnego: rozdz. 4.
4.2. *wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 4.2.; rozdz. 15.1.3.
4.3. *opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 15.1.
4.4. *opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 15.1.3.; 15.2.
4.5. *charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:*	Tak; Analiza kliniczna • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4. • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.,6.; rozdz. 15.4. • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4. • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4. • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4. • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4. • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.,6.; rozdz. 15.4. • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5., 6.; rozdz. 15.4.
4.6. *zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 5., 6, w tym rodz. 6.6.

4.7. *informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)*	Tak; Analiza kliniczna, rozdz. 8., rozdz. 15.7.
5. *Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?*	Nie dotyczy
6. *Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?*	Tak; Analiza Problemu Decyzyjnego: rozdz. 7. Tak; Analiza kliniczna: rozdz. 13.
7. *Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?*	Tak; Analiza Problemu Decyzyjnego: rozdz. 7. Tak; Analiza kliniczna: rozdz. 13.

15.13. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH", OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej. Analiza kliniczna – przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	[redacted]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	4.11.2021

Proszę uzupełnić tabelkę

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały oraz w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?	Tak, str. 2.
Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?	Tak, str. 2.
Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?	Tak, str. 2.
Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?	Tak, str. 2.
Czy zdefiniowano cel analizy?	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 15.1..
Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. rozdz. 3.
Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 15.1.; protokół w Aneksie (15.11. Tabele pomocnicze)
2.1.1. Źródła danych	
Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?	Tak, rozdz. 2.2.; rozdz. 15.1.
Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 15.1.
Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?	Tak, rozdz. 15.1.2.
Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?	Tak, rozdz. 15.1.2.
Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 15.1.

• **przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej,** • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopismach specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • **przeprowadzono wyszukanie poprzez wyszukiwarki internetowe,** • **przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych,** • **wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), EMA, FDA,** • **przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych.**	
2.1.2. Strategia wyszukania	
Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?	Tak, rozdz. 15.1.1 i rozdz. 15.1.2.
Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?	Nie dotyczy
Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?	Tak, rozdz. 15.1.
Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?	Tak, rozdz. 15.1.
Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględnia następujące informacje: • *słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,* • *użyte operatory logiki Boole'a,* • *użyte filtry,* • *przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,* • *liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.*	Tak, rozdz. 15.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?	Tak, rozdz. 15.1.3.
Czy rozróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?	Tak, rozdz. 2.6.; brak badań odzwierciedlających rzeczywistą praktykę kliniczną, spełniających kryteria włączenia do analizy
Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?	Tak, rozdz. 15.1.
Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych", opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?	Tak, rozdz. 15.1.
Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)	Tak, rozdz. 15.1.; rozdz. 2.2 i 2.3.
Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?	Tak, rozdz. 15.1.; rozdz. 2.6.
Czy w analizie przejrzyście podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?	Tak, rozdz. 15.1.; rozdz. 15.1.3.
Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?	Tak, rozdz. 15.1.3.
Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?	Tak, rozdz. 15.10.; rozdz. 15.11.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).

wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.	
Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?	Tak, rozdz. 15.8.
Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?	Nie dotyczy
Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?	Nie dotyczy
Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?	Tak, rozdz. 15.9.
Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?	Nie dotyczy
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?	Rozdz. 9.; rozdz. 15.7.
Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej ?	Nie dotyczy
Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).
Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?	Tak, rozdz. 10 (Dyskusja).
Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 15.4.
Czy każde badanie włączone do analizy posiada zwięzłą ocenę krytyczną (critical apprisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?	Tak, rozdz. 15.4.
Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych", opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 15.4.
Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?	Tak, rozdz. 5., 6.
Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?	Tak, rozdz. 15.4.
Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?	Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 15.11 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6
Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?	Nie dotyczy.
Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6, w szczególności 6.2 (tabelaryczne i opisowe zestawienie) oraz Streszczenie (tabelaryczne zestawienie).
2.2.1. Synteza jakościowa	
Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.

technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?	
Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?	Tak, Streszczenie i rozdz. 4.2.
Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6 (w przypadku badań dla komparatorów - w subpopulacjach zdefiniowanych dla poszczególnych komparatorów)
Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i scharakteryzowano różnice?	Tak, rozdz. 6.2 i 10 (Dyskusja)
Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?	Tak, rozdz. 6.2 i Streszczenie.
Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci: • *liczebności próby dla każdej interwencji,* • *wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego,* • *parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic).*	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?	Nie dotyczy.
Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?	Nie dotyczy.
Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?	Nie dotyczy.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head"), przeprowadzono porównanie pośrednie?	Nie; przeciwwskazne
Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?	Nie dotyczy.
Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?	Nie dotyczy.
Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?	Nie dotyczy.
Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić) *Zastosowano:* • *metodę Buchera,* • *porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison),* • *metodę Bayesa,* • *metaanalizę sieciową metodą Lumley'a (ang. Lumley network metaanalysis),* • *metaregresję.*	Nie dotyczy.
Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić): • ***proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison),*** • *porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls),* • ***porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison).***	Tak, rozdz. 6.2 i 6.3. (na podstawie zidentyfikowanych opracowań, których autorzy mieli dostęp do indywidualnych danych pacjentów)

Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?	Nie dotyczy.
Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?	Nie dotyczy.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?	Tak, rozdz. 5, 6, 8 i 15.6.
Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?	Tak, rozdz. 5, 6, 8 i 15.6.
Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?	Tak
Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?	Tak, rozdz. 5, 6, 8 i 15.6.
Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmienne od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?	Nie dotyczy.
Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?	Tak, rozdz. 8 i 15.6.
Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?	Nie uzyskano dostępu do PSUR
Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?	Tak, dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozszerzono na inne wskazania
Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?	Tak, rozdz. 6.2 i Streszczenie.
Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?	Nie dotyczy.
Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?	Nie dotyczy.
Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?	Nie dotyczy.
Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?	Nie dotyczy.
Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodne z wytycznymi PRISMA?	Nie dotyczy.
Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?	Nie dotyczy, brak badań dla interwencji wnioskowanej przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej.
Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?	Tak, rozdz. 6.2 i Streszczenie.
Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?	Tak, o ile podano w badaniu taką informację
2.5. Ograniczenia	
Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?	Tak, rozdz. 11.

Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?	Tak, rozdz. 11.
Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?	Tak, rozdz. 11.
Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?	Tak, rozdz. 11.
2.6. Dyskusja	
Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?	Tak, rozdz. 10.
Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?	Nie dotyczy
Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?	Tak, rozdz. 10.
Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?	Tak, rozdz. 10.
Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?	Dodatkowo rodz. 10.
2.7. Wnioski końcowe	
Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?	Tak, rozdz. 12.
Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?	Tak, rozdz. 12.
Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?	Tak, rozdz. 12.
Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?	Tak, rozdz. 12.
Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?	Tak, rozdz. 12.