



**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**

DODATKOWE DANE KLINICZNE

Kraków, kwiecień 2022

1. OGÓLNE INFORMACJE DOTYCZĄCE UZUPEŁNIENIA

Niniejszy dokument stanowi uzupełnienie Analizy klinicznej w odpowiedzi na uwagi 2 i 3, dotyczące niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.4231.8.2022.MC.3) dla wniosku o objęcie refundacją dla produktu leczniczego:

- **Lynparza, Olaparibum, Tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325,**
- **Lynparza, Olaparibum, Tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318;**

we wskazaniu: **nowo zdiagnozowany, zaawansowany rak jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej (HRD).**

W uzupełnieniu uwzględniono następujące dane:

- wyniki dwóch przeglądów systematycznych z meta-analizami: Zhaolun Cai i wsp. 2021 [2] i Stemmer i wsp. 2020 [7];
- wyniki z dodatkowych referencji do włączonego i opisanego w Analizie klinicznej [1] badania PAOLA-1: Montegut i wsp. 2021 [3], Sabatier i wsp. 2021 [5], Pujade-Lauraine i wsp. 2021 [4], Harter i wsp. 2022 [9];
- wyniki badania obserwacyjnego Saya i wsp. 2021 [6];
- wyniki analizy Vergote i wsp. 2022 [8] (porównanie z dopasowaniem populacji);
- wyniki analizy Hettle i wsp. [1] oraz zestawienia wyników z badania PAOLA-1 dla grupy pacjentek wysokiego ryzyka [9] i z badania PRIMA [1].

2. PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

W dwóch przeglądach systematycznych z meta-analizami sieciowymi, Zhaolun Cai i wsp. 2021 [2] oraz Stemmer i wsp. 2020 [7], porównywano efekty stosowania dopuszczonych do obrotu inhibitorów PARP.

W opracowaniu Stemmer i wsp. 2020 [7] uwzględniającym zastosowanie olaparybu, rukaparybu, niraparybu, w populacji pacjentek z rakiem jajnika, wykazano brak statystycznie istotnej różnicy między trzema inhibitorami PARP (olaparybem, niraparybem i rukaparybem) w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji lub zgonu (PFS) i przeżycia całkowitego (OS), zarówno w populacji ogólnej jak i w subpopulacjach wyodrębnionych według statusu BRCA. Oceniane leki istotnie wydłużały PFS względem placebo, a ponadto stosowanie olaparybu i niraparybu wiązało się z istotnym wydłużeniem OS. Istnieje jednak różnica w toksyczności ocenianych leków, ponieważ niraparyb wiązał się z większym ryzykiem małopłytkowości i neutropenii.

W przeglądzie Zhaolun Cai i wsp. 2021 [2] skupiono się na ocenie profilu bezpieczeństwa inhibitorów PARP – niraparybu, olaparybu, rukaparybu i talazoparybu w populacji pacjentów z różnymi nowotworami złośliwymi (rakami). Profil bezpieczeństwa czterech zarejestrowanych inhibitorów PARP był porównywalny pod względem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych. Statystycznie istotne różnice w spektrum zdarzeń niepożądanych i zdarzeń prowadzących do przerwania dawkowania czy zmniejszenia dawki wskazały, że szybka identyfikacja zdarzeń niepożądanych i personalizacja dawki wydają się konieczne, aby uzyskać maksymalne korzyści z terapii inhibitorami PARP.

Ograniczenia przeglądów systematycznych:

- Zhaolun Cai i wsp. 2021 [2] - **nie uwzględniono żadnego badania, w którym olaparyb stosowano wraz z bewacyzumabem**; ponadto do opracowania włączano pacjentów z różnymi nowotworami złośliwymi (rakami), a oceniane inhibitory PARP stosowane były w różnych liniach leczenia;
- Stemmer i wsp. 2020 [7] - **nie uwzględniono żadnego badania, w którym olaparyb stosowano wraz z bewacyzumabem** a ponadto oceniane inhibitory PARP stosowane były w różnych liniach leczenia (w większości badań uczestniczyły pacjentki z rakiem nawrotowym).

Szczegółowy opis metodologii i wyników ww. opracowań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych z meta-analizami, dotyczących zastosowania olaparybu w leczeniu pacjentek z rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																
<p>Zhaolun Cai i wsp. 2021 [2] (ocena w skali AMSTAR 2: niska)</p>	<p>Przeprowadzony przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową miał na celu porównanie bezpieczeństwa i tolerancji zatwierdzonych inhibitorów PARP, stosowanych u pacjentów z rakiem.</p>	<p>Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych: PubMed, Embase (Ovid) i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) w okresie do 30 grudnia 2020 roku. Wykorzystano słowa kluczowe odnoszące się do poszczególnych inhibitorów PARP i populacji. Przeszukano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> - listy bibliograficzne zidentyfikowanych badań zakwalifikowanych do włączenia oraz innych przeglądów; - stronę rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov. <p><u>Kryteria włączenia badań od meta-analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania RCT II lub III fazy uwzględniające bezpośrednie porównanie zatwierdzonego przez EMA, FDA lub NMPA inhibitora PARP (fluzoparybu, olaparybu, rukaparybu, niraparybu, talazoparybu) z placebo lub chemioterapią, w populacji pacjentów z rakiem; - badania, w których oceniano następujące punkty końcowe: ciężkie zdarzenia niepożądane, przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane wymagające zmian dawkowania (wstrzymania terapii lub modyfikacji dawkowania), specyficzne zdarzenia 1-5 stopnia nasilenia, w tym 	<p>Ostatecznie do meta-analizy sieciowej włączono 10 badań (opisanych w 10 referencjach), w których oceniano następujące terapie w populacji łącznie 3 763 pacjentów z rakiem: olaparyb, rukaparyb, niraparyb, talazoparyb, placebo i zdefiniowany w protokole związek chemioterapeutyczny.</p> <p>Spośród badań dla olaparybu w populacji pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej uwzględniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - badanie Study 19, dotyczące zastosowania olaparybu w monoterapii, w terapii podtrzymującej u pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej; - badanie NCT01081951, dotyczące zastosowania olaparybu w monoterapii, w terapii podtrzymującej u pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej; - badanie SOLO-1, dotyczące zastosowania olaparybu [tabletki] w monoterapii, w terapii podtrzymującej u pacjentek z nowozdiagnozowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej; - badanie SOLO-2, dotyczące zastosowania olaparybu [tabletki] w monoterapii, w terapii podtrzymującej u pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. <p>W przypadku niraparybu, uwzględniono badanie PRIMA przeprowadzone w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej.</p> <p>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono wyniki porównania inhibitorów PARP z placebo oraz wyniki porównania olaparybu z niraparybem.</p> <p>Wyniki meta-analizy sieciowej dotyczące porównania poszczególnych inhibitorów PARP względem placebo, w zakresie punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Inhibitor PARP vs placebo</th> <th>RR [95% CrI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Ciężkie zdarzenia niepożądane</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb</td> <td>2,30 [1,8; 2,9]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb</td> <td>2,2 [1,6; 2,9]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb</td> <td>2,0 [1,3; 3,3]</td> </tr> <tr> <td>Talazoparyb</td> <td>2,3 [1,2; 4,6]</td> </tr> <tr> <td>Chemioterapia</td> <td>2,1 [1,1; 3,7]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb</td> <td>5,7 [3,2; 11,6]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb</td> <td>6,0 [3,1; 13,5]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb</td> <td>7,9 [3,2; 16,8]</td> </tr> <tr> <td>Talazoparyb</td> <td>7,3 [1,8; 29,6]</td> </tr> <tr> <td>Chemioterapia</td> <td>8,5 [2,5; 28,3]</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Czasowe wstrzymanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb</td> <td>7,2 [1,3; 43,0]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb</td> <td>4,4 [1,6; 16,1]</td> </tr> </tbody> </table>	Inhibitor PARP vs placebo	RR [95% CrI]	Ciężkie zdarzenia niepożądane		Niraparyb	2,30 [1,8; 2,9]	Olaparyb	2,2 [1,6; 2,9]	Rukaparyb	2,0 [1,3; 3,3]	Talazoparyb	2,3 [1,2; 4,6]	Chemioterapia	2,1 [1,1; 3,7]	Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych		Niraparyb	5,7 [3,2; 11,6]	Olaparyb	6,0 [3,1; 13,5]	Rukaparyb	7,9 [3,2; 16,8]	Talazoparyb	7,3 [1,8; 29,6]	Chemioterapia	8,5 [2,5; 28,3]	Czasowe wstrzymanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych		Niraparyb	7,2 [1,3; 43,0]	Olaparyb	4,4 [1,6; 16,1]
			Inhibitor PARP vs placebo	RR [95% CrI]																															
Ciężkie zdarzenia niepożądane																																			
Niraparyb	2,30 [1,8; 2,9]																																		
Olaparyb	2,2 [1,6; 2,9]																																		
Rukaparyb	2,0 [1,3; 3,3]																																		
Talazoparyb	2,3 [1,2; 4,6]																																		
Chemioterapia	2,1 [1,1; 3,7]																																		
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych																																			
Niraparyb	5,7 [3,2; 11,6]																																		
Olaparyb	6,0 [3,1; 13,5]																																		
Rukaparyb	7,9 [3,2; 16,8]																																		
Talazoparyb	7,3 [1,8; 29,6]																																		
Chemioterapia	8,5 [2,5; 28,3]																																		
Czasowe wstrzymanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych																																			
Niraparyb	7,2 [1,3; 43,0]																																		
Olaparyb	4,4 [1,6; 16,1]																																		

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																		
		<p>nudności, biegunka, zmniejszony apetyt, wymioty, zaparcia, ból brzucha, niestrawność, zaburzenia smaku, zmęczenie lub osłabienie, zawroty głowy, bezsenność, ból głowy, duszność, zapalenie nosa i gardła, kaszel, ból stawów, ból pleców, niedokrwistość, małopłytkowość lub zmniejszenie liczby płytek krwi, neutropenia.</p> <p>- nie stosowano ograniczeń co do języka publikacji.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- abstrakty konferencyjne, listy, opisy przypadków, recenzje lub badania niekliniczne, bez dostępnych danych dla odpowiednich punktów końcowych;</p> <p>- badania z nakładającymi się danymi i badania z brakującymi lub niewystarczającymi danymi, pomimo prób skontaktowania się z odpowiednimi autorami;</p> <p>- artykuły pełnotekstowe niedostępne po wyczerpujących poszukiwaniach w celu zlokalizowania tekstów.</p> <p>Meta-analizę sieciową przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA i Cochrane Collaboration.</p>	<table border="1" data-bbox="1014 236 2029 507"> <tbody> <tr> <td>Rukaparyb</td> <td>6,3 [0,5; 77,8]</td> </tr> <tr> <td>Talazoparyb</td> <td>14,6 [0,4; 697,2]</td> </tr> <tr> <td>Chemioterapia</td> <td>3,4 [0,2; 60,7]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Redukcja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb</td> <td>6,4 [4,9; 8,6]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb</td> <td>8,9 [5,4; 15,9]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb</td> <td>12,0 [6,7; 24,7]</td> </tr> <tr> <td>Talazoparyb</td> <td>26,0 [13,6; 56,0]</td> </tr> <tr> <td>Chemioterapia</td> <td>11,0 [5,8; 21,7]</td> </tr> </tbody> </table> <p>RR – risk ratio – współczynnik ryzyka; CrI – przedział wiarygodności.</p> <p>Wszystkie oceniane inhibitory PARP (w tym olaparyb i niraparyb), w porównaniu z placebo, istotnie statystycznie zwiększały ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych oraz ryzyko redukcji dawki z powodu zdarzeń niepożądanych. W przypadku niraparybu i olaparybu wykazano również istotnie wyższe ryzyko czasowego wstrzymania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych, w porównaniu z placebo.</p> <p>Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy olaparybem a niraparybem pod względem ryzyka ciężkich zdarzeń niepożądanych; w rankingu SUCRA olaparyb był bezpieczniejszą opcją w tym zakresie od niraparybu.</p> <p>Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy olaparybem a niraparybem pod względem ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych; w rankingu SUCRA obie opcje uzyskały niemal identyczny wynik (0,513 dla niraparybu i 0,505 dla olaparybu).</p> <p>Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy olaparybem a niraparybem pod względem ryzyka czasowego wstrzymania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych; w rankingu SUCRA olaparyb był bezpieczniejszą opcją w tym zakresie od niraparybu.</p> <p>Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy olaparybem a niraparybem pod względem ryzyka redukcji dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych; w rankingu SUCRA niraparyb był bezpieczniejszą opcją w tym zakresie od olaparybu.</p> <p>Wszystkie cztery zatwierdzone inhibitory PARP wiążą się ze znaczącym zwiększeniem ryzyka anemii, małopłytkowości lub obniżenia liczby płytek krwi, neutropenii i duszności w porównaniu z placebo.</p> <p>Niraparyb był bezpieczniejszy niż olaparyb w przypadku biegunki i bólu brzucha. Olaparyb był bezpieczniejszy niż niraparyb w przypadku bólu głowy, trombocytopenii lub zmniejszenia liczby płytek krwi oraz neutropenii.</p> <p>Spośród ocenianych inhibitorów PARP niraparyb powodował największe ryzyko wywołania małopłytkowości lub zmniejszenia liczby płytek krwi, neutropenii, zaparcia, bezsenności, bólu głowy i kaszlu. Olaparyb wiązał się natomiast z największym ryzykiem zmniejszenia apetytu, wymiotów i zapalenia nosogardzieli. Niraparyb i olaparyb miały podobne ryzyko wywołania bólu pleców.</p>	Rukaparyb	6,3 [0,5; 77,8]	Talazoparyb	14,6 [0,4; 697,2]	Chemioterapia	3,4 [0,2; 60,7]	Redukcja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych		Niraparyb	6,4 [4,9; 8,6]	Olaparyb	8,9 [5,4; 15,9]	Rukaparyb	12,0 [6,7; 24,7]	Talazoparyb	26,0 [13,6; 56,0]	Chemioterapia	11,0 [5,8; 21,7]
Rukaparyb	6,3 [0,5; 77,8]																				
Talazoparyb	14,6 [0,4; 697,2]																				
Chemioterapia	3,4 [0,2; 60,7]																				
Redukcja dawki z powodu zdarzeń niepożądanych																					
Niraparyb	6,4 [4,9; 8,6]																				
Olaparyb	8,9 [5,4; 15,9]																				
Rukaparyb	12,0 [6,7; 24,7]																				
Talazoparyb	26,0 [13,6; 56,0]																				
Chemioterapia	11,0 [5,8; 21,7]																				

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																
<p>Stemmer i wsp. 2020 [7] (ocena w skali AMSTAR 2: krytycznie niska)</p>	<p>Przeprowadzony przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową miał na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PARP (olaparybu, niraparybu i rukaparybu), stosowanych u pacjentów z platynowrażliwym rakiem jajnika.</p>	<p>Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wykorzystano słowa kluczowe odnoszące się do poszczególnych inhibitorów PARP i populacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań od meta-analizy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania RCT II lub III fazy przeprowadzone w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym lub nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika, które osiągnęły całkowitą lub częściową odpowiedź na chemioterapię opartą na związkach platyny, i otrzymywały placebo lub inhibitor PARP w ramach terapii podtrzymującej; - brano pod uwagę najnowsze dostępne wyniki ze zidentyfikowanych badań; - nie stosowano ograniczeń co do języka publikacji i daty publikacji. <p>Brano pod uwagę następujące punkty końcowe: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS) oraz występowanie zdarzeń niepożądanych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nie podano. <p>Meta-analizę sieciową przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA.</p>	<p>Ostatecznie do meta-analizy sieciowej włączono dane z 6 badań RCT (7 publikacji), uwzględniających porównanie olaparybu, rukaparybu, niraparybu z placebo. W badaniach tych brało udział łącznie 2 270 pacjentów.</p> <p>Spośród badań dla olaparybu w populacji pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej uwzględniono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - badanie Study 19, dotyczące zastosowania olaparybu w monoterapii, w terapii podtrzymującej u pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej; - badanie SOLO-1, dotyczące zastosowania olaparybu [tabletki] w monoterapii, w terapii podtrzymującej u pacjentek z nowozdiagnozowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej; - badanie SOLO-2, dotyczące zastosowania olaparybu [tabletki] w monoterapii, w terapii podtrzymującej u pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej. <p>W przypadku niraparybu, uwzględniono badanie PRIMA przeprowadzone w populacji pacjentek z nowozdiagnozowanym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej oraz badanie Nova w terapii podtrzymującej u pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika.</p> <p>Z uwagi na cel analizy, poniżej przedstawiono wyniki porównania inhibitorów PARP z placebo oraz wyniki porównania olaparybu z niraparybem.</p> <p>Wyniki meta-analizy sieciowej dotyczące porównania poszczególnych inhibitorów PARP względem placebo, w zakresie punktów końcowych związanych ze skutecznością terapii.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Inhibitor PARP vs placebo</th> <th>HR [95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">PFS - populacja ogólna pacjentów</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb</td> <td>0,60 [0,50; 0,70]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb</td> <td>0,72 [0,57; 0,91]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb</td> <td>0,70 [0,56; 0,86]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">PFS – populacja pacjentów z mutacjami BRCA</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb</td> <td>0,69 [0,53; 0,89]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb</td> <td>0,76 [0,59; 0,98]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb</td> <td>0,79 [0,55; 1,16]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">PFS – populacja pacjentów z genami BRCA typu dzikiego</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb</td> <td>0,64 [0,48; 0,85]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb</td> <td>0,58 [0,37; 0,92]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb</td> <td>0,56 [0,38; 0,82]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">OS - populacja ogólna pacjentów</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb</td> <td>0,50 [0,31; 0,79]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb</td> <td>0,48 [0,37; 0,63]</td> </tr> </tbody> </table> <p>HR – hazard ratio – współczynnik ryzyka; CI – przedział ufności.</p> <p>Wszystkie oceniane inhibitory PARP (w tym olaparyb i niraparyb), w porównaniu z placebo, istotnie statystycznie obniżyły ryzyko progresji lub zgonu, w tym w subpopulacji pacjentek z mutacjami BRCA oraz BRCA typu dzikiego; wyjątek stanowił rukaparyb, w przypadku którego nie zaobserwowano istotnych różnic</p>	Inhibitor PARP vs placebo	HR [95% CI]	PFS - populacja ogólna pacjentów		Niraparyb	0,60 [0,50; 0,70]	Olaparyb	0,72 [0,57; 0,91]	Rukaparyb	0,70 [0,56; 0,86]	PFS – populacja pacjentów z mutacjami BRCA		Niraparyb	0,69 [0,53; 0,89]	Olaparyb	0,76 [0,59; 0,98]	Rukaparyb	0,79 [0,55; 1,16]	PFS – populacja pacjentów z genami BRCA typu dzikiego		Niraparyb	0,64 [0,48; 0,85]	Olaparyb	0,58 [0,37; 0,92]	Rukaparyb	0,56 [0,38; 0,82]	OS - populacja ogólna pacjentów		Niraparyb	0,50 [0,31; 0,79]	Olaparyb	0,48 [0,37; 0,63]
Inhibitor PARP vs placebo	HR [95% CI]																																		
PFS - populacja ogólna pacjentów																																			
Niraparyb	0,60 [0,50; 0,70]																																		
Olaparyb	0,72 [0,57; 0,91]																																		
Rukaparyb	0,70 [0,56; 0,86]																																		
PFS – populacja pacjentów z mutacjami BRCA																																			
Niraparyb	0,69 [0,53; 0,89]																																		
Olaparyb	0,76 [0,59; 0,98]																																		
Rukaparyb	0,79 [0,55; 1,16]																																		
PFS – populacja pacjentów z genami BRCA typu dzikiego																																			
Niraparyb	0,64 [0,48; 0,85]																																		
Olaparyb	0,58 [0,37; 0,92]																																		
Rukaparyb	0,56 [0,38; 0,82]																																		
OS - populacja ogólna pacjentów																																			
Niraparyb	0,50 [0,31; 0,79]																																		
Olaparyb	0,48 [0,37; 0,63]																																		

w PFS w porównaniu z placebo, w subpopulacji pacjentek z mutacjami BRCA.

Olaparyb i niraparyb istotnie statystycznie wydłużały OS w porównaniu z placebo, w populacji ogólnej pacjentów.

Wyniki meta-analizy sieciowej dotyczące porównania poszczególnych inhibitorów PARP względem placebo, w zakresie punktów końcowych związanych ze skutecznością terapii.

Inhibitor PARP vs placebo	RD [95% CI]
Ból brzucha 3 i 4 stopnia nasilenia	
Niraparyb	0,01 [-0,01; 0,02]
Olaparyb	0,00 [-0,02; 0,02]
Rukaparyb	0,02 [0,00; 0,04]
Niedokrwistość 3 i 4 stopnia nasilenia	
Niraparyb	0,27 [0,17; 0,37]
Olaparyb	0,14 [0,05; 0,22]
Rukaparyb	0,18 [0,04; 0,33]
Biegunka 3 i 4 stopnia nasilenia	
Niraparyb	-0,01 [-0,03; 0,01]
Olaparyb	0,01 [0,00; 0,03]
Rukaparyb	-0,01 [-0,03; 0,02]
Zmęczenie 3 i 4 stopnia nasilenia	
Niraparyb	0,04 [0,00; 0,09]
Olaparyb	0,03 [-0,02; 0,07]
Rukaparyb	0,04 [-0,03; 0,11]
Nudności 3 i 4 stopnia nasilenia	
Niraparyb	0,01 [0,00; 0,02]
Olaparyb	0,01 [0,00; 0,02]
Rukaparyb	0,03 [0,01; 0,05]
Neutropenia 3 i 4 stopnia nasilenia	
Niraparyb	0,14 [0,09; 0,19]
Olaparyb	0,02 [-0,03; 0,08]
Rukaparyb	0,06 [-0,01; 0,12]
Trombocytopenia 3 i 4 stopnia nasilenia	
Niraparyb	0,30 [0,27; 0,34]
Olaparyb	0,00 [-0,02; 0,02]
Rukaparyb	0,05 [0,02; 0,08]
Wymioty 3 i 4 stopnia nasilenia	
Niraparyb	0,01 [-0,01; 0,02]
Olaparyb	0,00 [-0,01; 0,02]
Rukaparyb	0,03 [0,00; 0,06]

Ból brzucha dowolnego stopnia nasilenia	
Niraparyb	-0,08 [-0,16; 0,00]
Olaparyb	-0,03 [-0,10; 0,05]
Rukaparyb	0,04 [-0,07; 0,15]
Niedokrwistość dowolnego stopnia nasilenia	
Niraparyb	0,45 [0,32; 0,57]
Olaparyb	0,25 [0,15; 0,36]
Rukaparyb	0,32 [0,14; 0,49]
Ból stawów dowolnego stopnia nasilenia	
Niraparyb	-0,01 [-0,06; 0,05]
Olaparyb	-0,01 [-0,06; 0,04]
Rukaparyb	0,03 [-0,03; 0,09]
Ból pleców dowolnego stopnia nasilenia	
Niraparyb	0,02 [-0,04; 0,07]
Olaparyb	0,02 [-0,02; 0,06]
Rukaparyb	-0,03 [-0,09; 0,03]
Zaparcia dowolnego stopnia nasilenia	
Niraparyb	0,20 [0,15; 0,25]
Olaparyb	0,03 [-0,02; 0,08]
Rukaparyb	0,13 [0,05; 0,21]
Kaszel dowolnego stopnia nasilenia	
Niraparyb	0,11 [-0,05; 0,26]
Olaparyb	0,04 [-0,06; 0,13]
Rukaparyb	0,01 [-0,15; 0,17]
Obniżenie apetytu dowolnego stopnia nasilenia	
Niraparyb	0,11 [0,04; 0,18]
Olaparyb	0,09 [0,04; 0,13]
Rukaparyb	0,10 [0,03; 0,16]
Biegunka dowolnego stopnia nasilenia	
Niraparyb	-0,02 [-0,12; 0,09]
Olaparyb	0,07 [0,00; 0,15]
Rukaparyb	0,10 [-0,01; 0,21]
Zawroty głowy dowolnego stopnia nasilenia	
Niraparyb	0,09 [0,04; 0,15]
Olaparyb	0,06 [0,02; 0,10]
Rukaparyb	0,07 [0,01; 0,12]
Zaburzenia smaku dowolnego stopnia nasilenia	
Niraparyb	0,06 [-0,08; 0,21]
Olaparyb	0,17 [0,08; 0,26]

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski																																																																		
			<table border="1"> <tr> <td>Rukaparyb</td> <td>0,32 [0,17; 0,48]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Niestrawność dowolnego stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb</td> <td>0,02 [-0,03; 0,07]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb</td> <td>0,05 [0,01; 0,09]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb</td> <td>0,10 [0,05; 0,14]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Duszność dowolnego stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb</td> <td>0,11 [0,05; 0,17]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb</td> <td>0,10 [0,07; 0,14]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb</td> <td>0,06 [0,01; 0,11]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Zmęczenie dowolnego stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb</td> <td>0,11 [0,0; 0,22]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb</td> <td>0,20 [0,1; 0,30]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb</td> <td>0,25 [0,1; 0,41]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Ból głowy dowolnego stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb</td> <td>0,14 [0,07; 0,20]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb</td> <td>0,06 [-0,01; 0,12]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb</td> <td>-0,06 [-0,15; 0,03]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Nudności dowolnego stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb</td> <td>0,34 [0,27; 0,40]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb</td> <td>0,39 [0,32; 0,45]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb</td> <td>0,39 [0,30; 0,48]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Neutropenia dowolnego stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb</td> <td>0,22 [0,18; 0,25]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb</td> <td>0,13 [0,07; 0,18]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb</td> <td>0,13 [0,08; 0,18]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Trombocytopenia dowolnego stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb</td> <td>0,49 [0,39; 0,58]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb</td> <td>0,09 [-0,01; 0,19]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb</td> <td>0,25 [0,12; 0,39]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Wymioty dowolnego stopnia nasilenia</td> </tr> <tr> <td>Niraparyb</td> <td>0,14 [0,08; 0,20]</td> </tr> <tr> <td>Olaparyb</td> <td>0,21 [0,14; 0,27]</td> </tr> <tr> <td>Rukaparyb</td> <td>0,22 [0,13; 0,31]</td> </tr> </table>	Rukaparyb	0,32 [0,17; 0,48]	Niestrawność dowolnego stopnia nasilenia		Niraparyb	0,02 [-0,03; 0,07]	Olaparyb	0,05 [0,01; 0,09]	Rukaparyb	0,10 [0,05; 0,14]	Duszność dowolnego stopnia nasilenia		Niraparyb	0,11 [0,05; 0,17]	Olaparyb	0,10 [0,07; 0,14]	Rukaparyb	0,06 [0,01; 0,11]	Zmęczenie dowolnego stopnia nasilenia		Niraparyb	0,11 [0,0; 0,22]	Olaparyb	0,20 [0,1; 0,30]	Rukaparyb	0,25 [0,1; 0,41]	Ból głowy dowolnego stopnia nasilenia		Niraparyb	0,14 [0,07; 0,20]	Olaparyb	0,06 [-0,01; 0,12]	Rukaparyb	-0,06 [-0,15; 0,03]	Nudności dowolnego stopnia nasilenia		Niraparyb	0,34 [0,27; 0,40]	Olaparyb	0,39 [0,32; 0,45]	Rukaparyb	0,39 [0,30; 0,48]	Neutropenia dowolnego stopnia nasilenia		Niraparyb	0,22 [0,18; 0,25]	Olaparyb	0,13 [0,07; 0,18]	Rukaparyb	0,13 [0,08; 0,18]	Trombocytopenia dowolnego stopnia nasilenia		Niraparyb	0,49 [0,39; 0,58]	Olaparyb	0,09 [-0,01; 0,19]	Rukaparyb	0,25 [0,12; 0,39]	Wymioty dowolnego stopnia nasilenia		Niraparyb	0,14 [0,08; 0,20]	Olaparyb	0,21 [0,14; 0,27]	Rukaparyb	0,22 [0,13; 0,31]
Rukaparyb	0,32 [0,17; 0,48]																																																																				
Niestrawność dowolnego stopnia nasilenia																																																																					
Niraparyb	0,02 [-0,03; 0,07]																																																																				
Olaparyb	0,05 [0,01; 0,09]																																																																				
Rukaparyb	0,10 [0,05; 0,14]																																																																				
Duszność dowolnego stopnia nasilenia																																																																					
Niraparyb	0,11 [0,05; 0,17]																																																																				
Olaparyb	0,10 [0,07; 0,14]																																																																				
Rukaparyb	0,06 [0,01; 0,11]																																																																				
Zmęczenie dowolnego stopnia nasilenia																																																																					
Niraparyb	0,11 [0,0; 0,22]																																																																				
Olaparyb	0,20 [0,1; 0,30]																																																																				
Rukaparyb	0,25 [0,1; 0,41]																																																																				
Ból głowy dowolnego stopnia nasilenia																																																																					
Niraparyb	0,14 [0,07; 0,20]																																																																				
Olaparyb	0,06 [-0,01; 0,12]																																																																				
Rukaparyb	-0,06 [-0,15; 0,03]																																																																				
Nudności dowolnego stopnia nasilenia																																																																					
Niraparyb	0,34 [0,27; 0,40]																																																																				
Olaparyb	0,39 [0,32; 0,45]																																																																				
Rukaparyb	0,39 [0,30; 0,48]																																																																				
Neutropenia dowolnego stopnia nasilenia																																																																					
Niraparyb	0,22 [0,18; 0,25]																																																																				
Olaparyb	0,13 [0,07; 0,18]																																																																				
Rukaparyb	0,13 [0,08; 0,18]																																																																				
Trombocytopenia dowolnego stopnia nasilenia																																																																					
Niraparyb	0,49 [0,39; 0,58]																																																																				
Olaparyb	0,09 [-0,01; 0,19]																																																																				
Rukaparyb	0,25 [0,12; 0,39]																																																																				
Wymioty dowolnego stopnia nasilenia																																																																					
Niraparyb	0,14 [0,08; 0,20]																																																																				
Olaparyb	0,21 [0,14; 0,27]																																																																				
Rukaparyb	0,22 [0,13; 0,31]																																																																				
			<p>RD – różnica ryzyka; CI – przedział ufności.</p> <p>W porównaniu z placebo, wszystkie trzy inhibitory PARP (w tym olaparyb i niraparyb) wiązały się z istotnie statystycznie wyższym ryzykiem wystąpienia niedokrwistości (dowolnego stopnia i tylko stopnia 3/4), a także zmniejszeniem apetytu, zawrotów głowy, duszności, zmęczenia, nudności, neutropenii i wymiotów</p>																																																																		

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>(wszystkie dowolnego nasilenia).</p> <p>W przypadku trombocytopenii (dowolnego stopnia nasilenia i tylko stopnia 3/4) różnica ryzyka była statystycznie istotnie wyższa dla niraparybu niż dla olaparybu i rukaparybu. W przypadku neutropenii dotyczyło to również każdego stopnia, ale nie tylko stopnia 3/4, gdzie nie zaobserwowano istotności statystycznej między inhibitorami PARP. W przypadku zaparc dowolnego stopnia (ale nie tylko stopnia 3/4) różnica ryzyka była statystycznie istotnie wyższa dla niraparybu niż dla olaparybu. W przypadku bólu głowy (stopnia 3/4) różnica ryzyka była statystycznie istotnie wyższa dla niraparybu niż dla rukaparybu. Dodatkowo, w przypadku następujących zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano zwiększenia różnicy ryzyka w porównaniu z placebo: ból brzucha, ból pleców, ból stawów i biegunka. Ponadto nie było statystycznie istotnych różnic między trzema inhibitorami PARP w dowolnym stopniu niedokrwistości, bólu stawów, bólu pleców, kaszlu, zmniejszonego apetytu, biegunki, zawrotów głowy, zaburzeń smaku, niestrawności, duszności, zmęczenia, nudności i wymiotów.</p>

3. DODATKOWE REFERENCJE DO BADANIA PAOLA-1

Poniżej przedstawiono dane z dodatkowych referencji do włączonego i opisanego w Analizie klinicznej badania PAOLA-1, w którym oceniano efekty stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem bewacyzumabu w populacji pacjentek z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej.

Montegut i wsp. 2021 [3]

W abstrakcie konferencyjnym Montegut i wsp. 2021 [3] oceniano bezpieczeństwo i jakość życia w subpopulacji pacjentów z badania PAOLA-1 wyodrębnionych w zależności od wieku tj. subpopulacji osób starszych ≥ 70 roku oraz młodszych tj. < 70 roku życia.

Zdarzenia niepożądane oceniano zgodnie z CTCAE wersja 5.0 a jakość życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-30 (ogólny stan zdrowia; GHS) [3].

Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w podeszłym wieku (≥ 70 roku życia) uczestniczących w badaniu PAOLA-1 [3]

Cecha	Grupa badana: olaparyb+bewacyzumab, N=104	Grupa kontrolna: bewacyzumab+placebo, N=38
Wiek, mediana (zakres) [lata]	73 (70-87)	73 (70-85)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)		
0	65 (52,5%)	22 (57,9%)
1	36 (34,6%)	16 (42,1%)
BMI (wskaźnik masy ciała), n (%)		
$< 21 \text{ kg/m}^2$	30 (28,8%)	14 (36,8%)
$21\text{-}33 \text{ kg/m}^2$	72 (69,2%)	22 (57,9%)
$> 33 \text{ kg/m}^2$	1 (1,0%)	2 (5,3%)
Pozostałe parametry, n (%)		
Albumina $< 35 \text{ g/l}$	5 (4,8%)	1 (2,6%)
Aldolaza (ADL) < 6	15 (14,4%)	8 (21,1%)
Aldolaza (ADL) < 25	23 (22,1%)	12 (31,6%)
Skorygowany względem wieku Charlson Comorbidity Index (CCI; Wskaźnik współwystępowania Charlsona) ≥ 5	4 (3,8%)	3 (7,9%)
Wynik w skali Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; Skali do oceny lęku i depresji) > 14	16 (15,4%)	7 (18,4%)
Hemoglobina $< 10 \text{ g/dL}$	0	0
Liczba limfocytów $< 1 \text{ G/l}$	14 (13,5%)	2 (5,3%)
Liczba neutrofilów $< 1,5 \text{ G/l}$	1 (1,0%)	0
Liczba płytek krwi $< 150 \text{ G/l}$	9 (8,7%)	8 (21,1%)
Prawidłowa funkcja nerek	32 (30,8%)	13 (34,2%)
Łagodna lub umiarkowana niewydolność nerek	71 (68,3%)	25 (65,8%)

Nie odnotowano widocznych różnic w charakterystyce wyjściowej starszych pacjentów w grupie badanej i kontrolnej.

Mediana przeżycia wolnego od progresji lub zgonu (PFS) wynosiła 21,1 miesiąca a grupie badanej i 14,3 miesiąca w grupie kontrolnej u pacjentów w podeszłym wieku (nie przedstawiono odrębnych danych w zależności od statusu HRD). Mediana PFS w grupie pacjentów młodszych wynosiła 9,2 miesiąca a w grupie starszych pacjentów 9,0 miesięcy [3].

Tabela 3. Profil bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem w subpopulacji pacjentów w podeszłym wieku (≥ 70 lat) i młodszych (< 70 lat) [3]

Cecha, n (%)	Subpopulacja osób starszych olaparyb + bewacyzumab, N=104	Subpopulacja osób młodszych olaparyb + bewacyzumab, N=431
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, stopnia ≥ 3	42 (40,4%)	138 (32,0%)
Redukcja dawki związana ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem	43 (41,3%)	159 (36,9%)
Czasowe wstrzymanie dawkowania ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem	51 (49,0%)	181 (42,0%)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	25 (24,0%)	70 (16,2%)
Zgony związane z leczeniem	0	1
Mediana czasu leczenia, miesiące (zakres)	14,9 (0,0-33,0)	17,9 (0,0-32,1)
Mediana okresu obserwacji, miesiące [rozstęp międzykwartyłowy]	25,9 (20,0-30,9)	26,0 (22,4-31,3)

W ocenie bezpieczeństwa u pacjentów starszych, z nieznacznie wyższą częstością niż w przypadku młodszych chorych notowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia ≥ 3 , zmniejszenie dawki i przerwanie leczenia oraz przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Niedokrwistość z jakiegokolwiek przyczyny (21,2% vs 16,5%) i neutropenia (9,7% vs 5,1%) były częstsze u starszych pacjentów, niż u młodszych. Najczęstszym niehematologicznym zdarzeniem niepożądanym stopnia 3–4 było nadciśnienie tętnicze (26,9% vs 16,7%). U starszych pacjentów nie zgłoszono ostrej białaczki szpikowej, zespołu mielodysplastycznego ani zgonów związanych z leczeniem. Ogólny stan zdrowia (GHS, ang. *global health status*) w czasie 2 lat terapii podtrzymującej był podobny pomiędzy obydwoima podgrupami chorych [3].

Podsumowując: Wśród starszych pacjentów w badaniu PAOLA-1 leczenie podtrzymujące olaparybem i bewacyzumabem wiązało się z możliwymi do zarządzenia zdarzeniami niepożądanymi i nie miało niekorzystnego wpływu na ogólny stan zdrowia. Mediana PFS u starszych pacjentów była podobna do mediany PFS w całej populacji.

Sabatier i wsp. 2021 [5]

W abstrakcie konferencyjnym Sabatier i wsp. 2021 [5] oceniano skuteczność i bezpieczeństwo w subpopulacji pacjentów z badania PAOLA-1 wyodrębnionych w zależności od wieku tj. subpopulacji osób starszych ≥ 65 roku życia oraz młodszych tj. < 65 roku życia.

Mediana wieku w przypadku starszych pacjentów wynosiła: 69 lat (zakres 65-87 lat) a młodszych pacjentów 56 lat (zakres 26-64 lata). Mniejszy odsetek starszych pacjentów w porównaniu z młodszymi pacjentami miał stan sprawności w skali ECOG równy 0 (62% vs 75%), operację pierwotną [upfront] (39% vs 57%), a u pacjentów, którzy przeszli operację pierwotną, mniejszy odsetek przeszedł całkowitą resekcję makroskopową (54% vs 62%). Starsi pacjenci rzadziej mieli mutację BRCA1/2 (BRCAm) (17% vs 36% u młodszych) lub dodatni status niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD) (36% vs 55%) natomiast częściej mieli ujemny status HRD (46% vs 28%) [5].

Tabela 4. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem bewacyzumabu+placebo, w subpopulacjach pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszych (< 65 lat) [5].

Subpopulacja	Liczba pacjentów, n	Grupa badana: olaparyb +bewacyzumab, N=537	Grupa kontrolna: bewacyzumab+placebo, N=269	HR [95% CI]
Pacjenci ≥ 65 lat	292	205 (38%)	87 (32%)	-
Pacjenci < 65 lat	514	332 (62%)	182 (68%)	-
PFS, mediana [miesiące]				
Pacjenci ≥ 65 lat	292	21,6	16,6	0,55 [0,41; 0,75]
Pacjenci < 65 lat	514	22,9	16,9	0,61 [0,49; 0,77]
Subpopulacja ≥ 65 roku życia - PFS, mediana [miesiące]				
HRD dodatnia	104	NE	16,7	0,21 [0,12; 0,39]
Z mutacjami BRCA	51	NE	20,3	0,22 [0,07; 0,62]
HRD dodatnia/ale bez mutacji BRCA	51	NE	16,5	0,23 [0,10; 0,52]
HRD ujemna	133	16,6	16,5	0,80 [0,52; 1,25]
Po całkowitej cytoredukcji	157	NE	18,8	0,43 [0,27; 0,69]
Z chorobą resztkową po cytoredukcji lub bez operacji	135	16,6	11,4	0,67 [0,45; 1,01]

NE – niemożliwe do oszacowania.

Odcięcie zbierania danych nastąpiło 22 marca 2019 r. Po medianie obserwacji (u ocenianych pacjentów) wynoszącej 22,1 miesiąca u starszych pacjentów i 24,0 miesiąca u młodszych pacjentów, zaobserwowano podobny PFS w podgrupach starszych i młodszych pacjentów. W subpopulacji starszych pacjentów (≥ 65 roku życia) zastosowanie olaparybu z bewacyzumabem w porównaniu z bewacyzumabem+placebo wiązało się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem PFS w podgrupach z HRD-dodatnim statusem, z mutacjami BRCA a także statusem HRD-dodatnim ale bez mutacji BRCA.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia wynosiła 64% u starszych pacjentów (ramię olaparybu, 65% vs placebo, 62%) i 50% u młodszych pacjentów (52% vs 46%). W ramieniu olaparybu wystąpiło jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, które zakończyło się zgonem (u

młodszych pacjentów) i trzy przypadki zespołu mielodysplastycznego (u 1 starszego pacjenta; i 2 u młodszych pacjentów) [5].

Podsumowanie: Pomimo niższego wskaźnika całkowitej cytoredukcji w porównaniu z osobami młodszymi, starsi pacjenci osiągnęli podobną korzyść w zakresie PFS w porównaniu z młodszymi pacjentami (w tym w kohortach z mutacjami BRCA i HRD-dodatnich), w wyniku zastosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym, przy jednoczesnym porównywalnym profilu bezpieczeństwa. Uzyskane wyniki wskazują, że wysoka korzyść kliniczna z dodania olaparybu do leczenia podtrzymującego pacjentek z rakiem jajnika jest obserwowana niezależnie od wieku chorych.

Pujade-Lauraine i wsp. 2021 [4]

Celem opracowania było zbadanie roli mutacji w genach zaangażowanych w naprawę drogą rekombinacji homologicznej (HRR), z wyłączeniem mutacji BRCA, jako biomarkera predykcyjnego u pacjentek z nowo rozpoznany zaawansowanym rakiem jajnika, które otrzymywały leczenie podtrzymujące olaparybem + bewacyzumabem w badaniu PAOLA-1.

W analizie eksploracyjnej oceniano PFS u pacjentów z mutacją guza w szerokim zakresie paneli genów HRR (z wyłączeniem mutacji BRCA): panel z 13 predefiniowanymi genami zaangażowanymi w HRR, rozszerzony panel z pięcioma dodatkowymi genami zaangażowanymi w HRR, ograniczony panel wykorzystujący pięć wybranych genów o najwyższej medianie wyników niestabilności genomowej oraz trzy opublikowane panele. Nowotwory analizowano za pomocą testu Myriad myChoice HRD plus [4].

Spśród 806 pacjentów randomizowanych w badaniu PAOLA-1, 235/806 (29,2%) miało mutacje BRCA w obrębie guza (tBRCAm). Odsetek pacjentów noszących patogenne mutacje związane z HRR z wyłączeniem tBRCAm wahał się od 3,7% do 9,8% w zależności od panelu genów HRR. Stosując panel 13 genów, u pacjentów z mutacjami HRR z wyłączeniem tBRCAm (n=54), HR dla PFS wyniósł 0,95 (95% CI 0,49-1,94). Rozszerzenie tego panelu o pięć innych genów (n=72) wykazało HR (95% CI) dla PFS wynoszący 1,01 (0,55-1,95). Spójne wyniki zaobserwowano u pacjentów z mutacjami HRR z wyłączeniem tBRCAm przy użyciu trzech innych opublikowanych paneli genów HRR (z badań Study 19, NOVA oraz Ariel) [4].

Konkluzje autorów: Uwzględniając ograniczenia wynikające z niskich liczebności podgrup, mutacje HRR (z wyłączeniem tBRCAm) nie były czynnikami prognostycznymi korzyści w PFS, w leczeniu podtrzymującym olaparybem w połączeniu z bewacyzumabem, w porównaniu z samym bewacyzumabem w badaniu PAOLA-1, niezależnie od zastosowanego panelu genów. Analiza mutacji z wykorzystaniem paneli genów związanych z mutacjami HRR nie miała użyteczności (poza tBRCAm) do selekcji pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z podtrzymującego leczenia olaparybem z bewacyzumabem w badaniu PAOLA-1 i nie powinna być uważana za substytut HRD określanego na podstawie BRCA i/lub testów niestabilności genomowej [4].

Komentarz analityków: w interpretacji wyników należy mieć na uwadze charakter przeprowadzonej analizy (analiza eksploracyjna, małe liczebności podgrup, bez mocy statystycznej pozwalającej na wnioskowanie o rzeczywistym efekcie olaparybu, duże prawdopodobieństwo zaburzenia warunków randomizacji) i przez to jej istotne ograniczenia odnośnie do możliwości wnioskowania.

Harter i wsp. 2022 [9]

W publikacji pełnotekstowej Harter i wsp. 2022 [9] oceniano efekty stosowania olaparybu w populacji pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, w zależności od grupy ryzyka. Pacjentów wysokiego ryzyka zdefiniowano jako pacjentów w stadium III wg FIGO, którzy przeszli operację pierwotną [upfront, przed zastosowaniem chemioterapii] i mieli chorobę resztkową lub którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową, lub pacjentów w stadium IV wg FIGO. Pacjenci o niższym ryzyku to chorzy z chorobą w III stopniu zaawansowania wg FIGO, którzy przeszli operację pierwotną i przeszli całkowitą resekcję [9].

Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa pacjentów uczestniczących w badaniu PAOLA-1, w zależności od grupy ryzyka [9].

Cecha	Podgrupa wysokiego ryzyka		Podgrupa niskiego ryzyka	
	Grupa badana: olaparyb + bewacyzumab, N=399	Grupa kontrolna: bewacyzumab+ placebo, N=196	Grupa badana: olaparyb + bewacyzumab, N=138	Grupa kontrolna: Bewacyzumab + placebo, N=73
Wiek, mediana (zakres) [lata]	62,0 (32,0-87,0)	61,0 (26,0-85,0)	59,0 (38,0-78,0)	56,0 (35,0-77,0)
Stan sprawności wg ECOG, n (%)				
0	275 (69%)	134 (68%)	103 (75%)	55 (75%)
1	119 (30%)	59 (29%)	34 (25%)	17 (23%)
Brak danych	5 (1%)	3 (2%)	1 (1%)	1 (1%)
Lokalizacja guza pierwotnego, n (%)				
Jajnik	337 (84%)	171 (87%)	119 (86%)	67 (92%)
Jajowód	25 (6%)	7 (4%)	14 (10%)	4 (5%)
Otrzewna	37 (9%)	18 (9%)	5 (4%)	2 (3%)
Stopień zaawansowania wg FIGO, n (%)				
III	240 (60%)	113 (58%)	138 (100%)	73 (100%)
IV	159 (40%)	83 (42%)	0 (0%)	0 (0%)
Histologia guza, n (%)				
Surowiczy	387 (97%)	189 (96%)	132 (96%)	64 (88%)
Endometroidalny	8 (2%)	4 (2%)	4 (3%)	4 (5%)
Inny	4 (1%)	3 (2%)	2 (1%)	5 (7%)
Rodzaj operacji cytoredukcyjnej, n (%)				
Operacja pierwotna	133 (33%)	65 (33%)	138 (100%)	73 (100%)
-makroskopowa choroba resztkowa	111 (83%)	53 (82%)	-	-
- całkowita resekcja	22 (17%)	12 (18%)	138 (100%)	73 (100%)
Operacja odroczone	228 (57%)	110 (56%)	0	0
-makroskopowa choroba resztkowa	65 (29%)	35 (32%)	-	-
- całkowita resekcja	163 (71%)	75 (68%)	-	-
Bez operacji	38 (10%)	21 (11%)	0	0

Cecha	Podgrupa wysokiego ryzyka		Podgrupa niskiego ryzyka	
	Grupa badana: olaparyb +bewacyzumab, N=399	Grupa kontrolna: bewacyzumab+ placebo, N=196	Grupa badana: olaparyb +bewacyzumab, N=138	Grupa kontrolna: Bewacyzumab +placebo, N=73
Odpowiedź na pierwszą linię terapii, n (%)				
NED – brak dowodów na istnienie choroby	153 (38%)	137 (99%)	137 (99%)	71 (97%)
Kliniczna całkowita odpowiedź na leczenie	106 (27%)	-	-	-
Kliniczna częściowa odpowiedź na leczenie	140 (35%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (3%)
Prawidłowy poziom markera CA-124, n (%)				
TAK	333 (83%)	165 (84%)	130 (94%)	69 (95%)
NIE	66 (17%)	30 (15%)	8 (6%)	4 (5%)
Brak danych	0	1 (1%)	0	0
Obecność patogenicznej mutacji BRCA, n (%)				
TAK	109 (27%)	55 (28%)	48 (35%)	25 (34%)
NIE	290 (73%)	141 (72%)	90 (65%)	48 (66%)
Status HRD guza w teście Myriad, n (%)				
HRD-dodatni	177 (44%)	89 (45%)	78 (57%)	43 (59%)
HRD-ujemny/nieznany	222 (56%)	107 (55%)	60 (43%)	30 (41%)
- HRD-negatywny	144 (36%)	62 (32%)	48 (35%)	23 (32%)
- HRD- nieznany	78 (20%)	45 (23%)	12 (9%)	7 (10%)

Spośród 595 pacjentów w podgrupie wysokiego ryzyka (74% pacjentów zrandomizowanych), 398 z 399 pacjentów w ramieniu badanym stosującym olaparyb+ bewacyzumab i 194 ze 196 pacjentów w ramieniu kontrolnym stosującym placebo+bewacyzumab otrzymało leczenie w ramach badania. Spośród 211 pacjentów w podgrupie niskiego ryzyka (26% pacjentów zrandomizowanych), 137 z 138 pacjentów w ramieniu olaparyb+bewacyzumab i wszystkich 73 pacjentów w ramieniu placebo+bewacyzumab otrzymało leczenie w ramach badania. Charakterystyka wyjściowa była zrównoważona między ramionami leczenia w obu podgrupach. Znacznie więcej pacjentów w podgrupie niższego ryzyka niż w podgrupie wyższego ryzyka miało guza z mutacją BRCA (35% vs 28%) lub było HRD-dodatnich (57% vs 45%), chociaż w każdej podgrupie było to zrównoważone między ramionami leczenia [9].

Ogólnie mediana (zakres międzykwartyłowy [IQR]) obserwacji dla PFS wyniosła 22,9 (18,1–27,7) miesięcy. W momencie odcięcia danych do analizy pierwotnej (22 marca 2019 r.) zdarzenia PFS wystąpiły u 393 z 595 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (dojrzałość danych, 66%) oraz u 81 z 211 pacjenci o niższym ryzyku (dojrzałość danych, 38%) [9].

Tabela 6. Skuteczność kliniczna olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem bewacyzumabu+placebo, w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych ze względu na ryzyko nawrotu oraz mutacje BRCA i status HRD guza [9].

Subpopulacja	Grupa badana: olaparyb +bewacyzumab	Grupa kontrolna: bewacyzumab+placebo	HR [95% CI]
Grupa wysokiego ryzyka, mediana PFS [miesiące]			
ITT	20,3 N=399 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 37%	14,7 N=196 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 21%	0,60 [0,49; 0,74]
Pacjenci z mutacjami BRCA	36,0 N=109 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 67,5%	19,4 N=55 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 36,5%	0,37 [0,23; 0,59]
Pacjenci bez mutacji BRCA	16,7 N=290 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 24,2%	13,8 N=141 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 14,9%	0,68 [0,54; 0,85]
Pacjenci HRD-pozytywni	36,0 N=177 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 55,7%	16,0 N=89 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 23,1%	0,39 [0,28; 0,54]
Pacjenci HRD-pozytywni, ale bez mutacji BRCA	20,3 N=64 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 36,8%	15,4 N=37 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 16,0%	0,51 [0,31; 0,83]
Pacjenci HRD-negatywni/z nieznanym statusem HRD	16,6 N=222 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 20,7%	13,9 N=107 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 19,3%	0,83 [0,64; 1,08]
Pacjenci HRD-negatywni	15,6 N=144 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 9,0%	13,8 N=62 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 11,0%	0,93 [0,68; 1,30]
Pacjenci z nieznanym statusem HRD	19,8 N=78 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 40,7%	14,3 N=45 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 30,8%	0,63 [0,41; 1,00]
Grupa niskiego ryzyka, mediana PFS [miesiące]			
ITT	39,3 N=138 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 73,1%	22,9 N=73 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 45,6%	0,46 [0,30; 0,72]
Pacjenci z mutacjami BRCA	NR N=48 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 95,5%	22,2 N=25 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 43,7%	0,11 [0,03; 0,31]
Pacjenci bez mutacji BRCA	29,2 N=90 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 60,4%	22,9 N=48 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 46,0%	0,69 [0,42; 1,14]

Subpopulacja	Grupa badana: olaparyb +bewacyzumab	Grupa kontrolna: bewacyzumab+placebo	HR [95% CI]
Pacjenci HRD-pozytywni	NR N=78 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 89,7%	22,1 N=43 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 42,6%	0,15 [0,07; 0,30]
Pacjenci HRD-pozytywni, ale bez mutacji BRCA	39,3 N=33 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 82,1%	23,4 N=18 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 46,2%	0,19 [0,06; 0,55]
Pacjenci HRD-negatywni/z nieznanym statusem HRD	23,8 N=60 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 50,0%	22,9 N=30 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 49,2%	1,18 [0,65; 2,25]
Pacjenci HRD-negatywni	23,3 N=48 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 45,6%	22,9 N=23 Odsetek pacjentek wolnych od progresji po 24 miesiącach: 40,2%	1,03 [0,54; 2,06]
Pacjenci z nieznanym statusem HRD	NR N=12	NR N=7	-

NR – nie osiągnięto mediany PFS.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu z bewacyzumabem względem placebo z bewacyzumabem, wśród pacjentek z grupy wysokiego ryzyka, z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem PFS w następujących subpopulacjach:

- ITT (wszyscy pacjenci niezależnie od statusu BRCA/HRD);
- pacjentek z mutacjami BRCA;
- pacjentek bez mutacji BRCA;
- pacjentek HRD-pozytywnych;
- pacjentek HRD-pozytywnych, ale bez mutacji BRCA.

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną w subpopulacji pacjentek HRD-negatywnych/z nieznanym statusem HRD.

Przeprowadzona analiza wykazała również, że stosowanie olaparybu z bewacyzumabem względem placebo z bewacyzumabem, wśród pacjentek z grupy niskiego ryzyka, z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) wydłużeniem PFS w następujących subpopulacjach:

- ITT (wszyscy pacjenci niezależnie od statusu BRCA/HRD);
- pacjentek z mutacjami BRCA;
- pacjentek HRD-pozytywnych;
- pacjentek HRD-pozytywnych, ale bez mutacji BRCA.

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną w subpopulacji pacjentek HRD-negatywnych/z nieznanym statusem HRD oraz pacjentek bez mutacji BRCA.

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka mediana (zakres) czasu trwania leczenia wyniosła 16,6 (0–33,0) miesięcy dla olaparybu+bewacyzumabu i 13,4 (0,1–24,9) miesięcy dla bewacyzumabu+placebo, przy czym mediana (zakres) czasu trwania leczenia bewacyzumabem od randomizacji wyniosła 11,0 (0,7–19,0) miesięcy w grupie badanej i 10,6 (0,7–17,1) miesięcy w grupie kontrolnej.

U pacjentów z grupy niskiego mediana (zakres) czasu trwania leczenia wyniosła 22,6 (0,1–25,5) miesiąca dla olaparybu+bewacyzumabu i 19,8 (0,1–26,2) miesiąca dla bewacyzumabu+placebo, przy czym mediana (zakres) czasu trwania leczenia bewacyzumabem od randomizacji wyniosła 11,0 (1,4–21,4) miesiąca w grupie badanej i 10,6 (0,7–16,1) miesiąca w grupie kontrolnej.

Tabela 7. Profil bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem bewacyzumabu+placebo, w subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu – zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia, występujące z częstością $\geq 10\%$ w którejkolwiek z grup [9].

Punkt końcowy	Grupa badana: olaparyb +bewacyzumab, N=398, n (%)	Grupa kontrolna: Bewacyzumab +placebo N=194, n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	395 (99%)	184 (95%)	1,05 [1,02; 1,09]	<0,05	NNH=22 [11; 56]
Ciężkie zdarzenia niepożądane	127*(32%)	60* (31%)	1,03 [0,80; 1,34]	>0,05	-
Zmęczenie	206 (52%)	60 (31%)	1,67 [1,34; 2,12]	<0,05	NNH=4 [3; 8]
Nudności	204 (51%)	43 (22%)	2,31 [1,76; 3,08]	<0,05	NNH=3 [2; 4]
Nadciśnienie	183 (46%)	116 (60%)	0,77 [0,66; 0,90]	<0,05	NNT=8 [5; 20]
Niedokrwistość	162 (41%)	19 (10%)	4,16 [2,70; 6,50]	<0,05	NNH=3 [2; 4]
Limfopenia	89 (22%)	22 (11%)	1,97 [1,29; 3,05]	<0,05	NNH=9 [5; 21]
Ból brzucha	87 (22%)	42 (22%)	1,01 [0,73; 1,40]	>0,05	-
Ból stawów	82 (21%)	44 (23%)	0,91 [0,66; 1,26]	>0,05	-
Wymioty	81 (20%)	22 (11%)	1,79 [1,17; 2,79]	<0,05	NNH=11 [6; 37]
Biegunka	70 (18%)	31 (16%)	1,10 [0,75; 1,62]	>0,05	-
Neutropenia	68 (17%)	31 (16%)	1,07 [0,74; 1,58]	>0,05	-
Leukopenia	68 (17%)	20 (10%)	1,66 [1,05; 2,65]	<0,05	NNH=14 [8; 139]
Infekcja dróg moczowych	62 (16%)	19 (10%)	1,59 [0,99; 2,58]	>0,05	-
Ból głowy	53 (13%)	26 (13%)	0,99 [0,65; 1,54]	>0,05	-
Ból mięśniowo-szkieletowy	48 (12%)	19 (10%)	1,23 [0,75; 2,03]	>0,05	-
Neuropatia obwodowa	43 (11%)	15 (8%)	1,40 [0,81; 2,45]	>0,05	-
Zaparcia	40 (10%)	22 (11%)	0,89 [0,55; 1,44]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana: olaparyb +bewacyzumab, N=398, n (%)	Grupa kontrolna: Bewacyzumab +placebo N=194, n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
			1,45]		
Obniżenie apetytu	28 (7%)	9 (5%)	1,52 [0,75; 3,12]	>0,05	-
Zaburzenia smaku	26 (7%)	3 (2%)	4,22 [1,39; 13,04]	<0,05	NNH=20 [12; 62]
Duszność	22 (6%)	5 (3%)	2,14 [0,86; 5,42]	>0,05	-
Trombocytopenia	33 (8%)	8 (4%)	2,01 [0,97; 4,22]	>0,05	-
Proteinuria	25 (6%)	28 (14%)	0,44 [0,26; 0,72]	<0,05	NNT=13 [8; 33]
Zapalenie nosogardzieli	18 (5%)	12 (6%)	0,73 [0,37; 1,47]	>0,05	-
Zdarzenie niepożądane prowadzące do wstrzymania dawkowania	209 (53%)	50 (26%)	2,04 [1,59; 2,65]	<0,05	NNH=3 [2; 6]
Zdarzenie niepożądane prowadzące do redukcji dawkowania	163 (41%)	17 (9%)	4,67 [2,97; 7,49]	<0,05	NNH=3 [2; 3]
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania terapii	75 (19%)	11 (6%)	3,32 [1,84; 6,09]	<0,05	NNH=7 [5; 12]

*wartości obliczone na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu z bewacyzumabem względem placebo z bewacyzumabem, wśród pacjentek z grupy wysokiego ryzyka, z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia;
- następujących zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia: zmęczenia, nudności, niedokrwistości, limfopenii, wymiotów, leukopenii, zaburzeń smaku;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania dawkowania o jakimkolwiek stopniu nasilenia;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawkowania o jakimkolwiek stopniu nasilenia;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii o jakimkolwiek stopniu nasilenia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu z bewacyzumabem względem placebo z bewacyzumabem, wśród pacjentek z grupy wysokiego ryzyka, z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem wystąpienia:

- nadciśnienia;
- proteinurii;

o jakimkolwiek stopniu nasilenia.

W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych i pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną.

Tabela 8. Profil bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem bewacyzumabu+placebo, w subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu – zdarzenia niepożądane o ≥ 3 nasilenia, występujące z częstością $\geq 3\%$ w którejkolwiek z grup [9].

Punkt końcowy	Grupa badana: olaparyb +bewacyzumab, N=398, n (%)	Grupa kontrolna: Bewacyzumab +placebo N=194, n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	227 (57%)	98 (51%)	1,13 [0,96; 1,34]	>0,05	-
Zmęczenie	19 (5%)	4 (2%)	2,32 [0,84; 6,45]	>0,05	-
Nudności	10 (3%)	2 (1%)	2,44 [0,61; 9,85]	>0,05	-
Nadciśnienie	73 (18%)	59 (30%)	0,60 [0,45; 0,81]	<0,05	NNT=9 [6; 21]
Niedokrwistość	66 (17%)	0 (0%)	Peto OR=5,32 [3,08; 9,17]	<0,05	NNH=6 [4; 7]
Limfopenia	26 (7%)	2 (1%)	6,34 [1,70; 24,01]	<0,05	NNH=18 [11; 42]
Ból brzucha	6 (2%)	5 (3%)	0,58 [0,19; 1,79]	>0,05	-
Biegunka	11 (3%)	2 (1%)	2,68 [0,68; 10,73]	>0,05	-
Neutropenia	22 (6%)	5 (3%)	2,14 [0,86; 5,42]	>0,05	-

*wartości obliczone na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu z bewacyzumabem względem placebo z bewacyzumabem, wśród pacjentek z grupy wysokiego ryzyka, z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia niedokrwistości i limfopenii o ≥ 3 stopniu nasilenia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu z bewacyzumabem względem placebo z bewacyzumabem, wśród pacjentek z grupy wysokiego ryzyka, z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia o ≥ 3 stopniu nasilenia.

W przypadku zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia i pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną.

Tabela 9. Profil bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem bewacyzumabu+placebo, w subpopulacji pacjentów z niskim ryzykiem nawrotu – zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia, występujące z częstością $\geq 10\%$ w którejkolwiek z grup [9].

Punkt końcowy	Grupa badana: olaparyb +bewacyzumab, N=137, n (%)	Grupa kontrolna: Bewacyzumab +placebo N=73, n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	136 (99%)	72 (99%)	1,01 [0,97; 1,07]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	41* (30%)	23* (32%)	0,95 [0,63; 1,46]	>0,05	-
Zmęczenie	77 (56%)	26 (36%)	1,58 [1,14; 2,26]	<0,05	NNH=4 [2; 15]
Nudności	81 (59%)	15 (21%)	2,88 [1,85; 4,68]	<0,05	NNH=2 [1; 3]
Nadciśnienie	62 (45%)	44 (60%)	0,75 [0,58; 0,98]	<0,05	NNT=7 [4; 128]
Niedokrwistość	57 (42%)	8 (11%)	3,80 [1,99; 7,55]	<0,05	NNH=3 [2; 5]
Limfopenia	37 (27%)	3 (4%)	6,57 [2,28; 19,74]	<0,05	NNH=4 [3; 7]
Ból brzucha	29 (21%)	17 (23%)	0,91 [0,54; 1,55]	>0,05	-
Ból stawów	34 (25%)	20 (27%)	0,91 [0,57; 1,46]	>0,05	-
Wymioty	36 (26%)	7 (10%)	2,74 [1,34; 5,83]	<0,05	NNH=5 [3; 17]
Biegunka	28 (20%)	14 (19%)	1,07 [0,61; 1,90]	>0,05	-
Neutropenia	27 (20%)	11 (15%)	1,31 [0,71; 2,49]	>0,05	-
Leukopenia	27 (20%)	6 (8%)	2,40 [1,08; 5,49]	<0,05	NNH=8 [4; 78]
Infekcja dróg moczowych	17 (12%)	8 (11%)	1,13 [0,53; 2,48]	>0,05	-
Ból głowy	20 (15%)	10 (14%)	1,07 [0,54; 2,15]	>0,05	-
Ból mięśniowo-szkieletowy	14 (10%)	9 (12%)	0,83 [0,39; 1,80]	>0,05	-
Neuropatia obwodowa	16 (12%)	3 (4%)	2,84 [0,93; 8,96]	>0,05	-
Zaparcia	13 (9%)	6 (8%)	1,15 [0,48; 2,85]	>0,05	-
Obniżenie apetytu	14 (10%)	1 (1%)	7,46 [1,31; 44,07]	<0,05	NNH=11 [6; 47]
Zaburzenia smaku	16 (12%)	0 (0%)	Peto OR=5,21 [1,79; 15,17]	<0,05	NNH=8 [5; 15]
Duszność	20 (15%)	4 (5%)	2,66 [1,01; 7,29]	<0,05	NNH=10 [5; 1367]
Trombocytopenia	9 (7%)	1 (1%)	4,80 [0,82; 29,08]	>0,05	-
Proteinuria	6 (4%)	12 (16%)	0,27 [0,11; 0,66]	<0,05	NNT=9 [5; 26]
Zapalenie nosogardzieli	3 (2%)	8 (11%)	0,20 [0,06; 0,67]	<0,05	NNT=12 [6; 43]
Zdarzenie	82 (60%)	15 (21%)	2,91 [1,87; 4,68]	<0,05	NNH=2 [1; 3]

Punkt końcowy	Grupa badana: olaparyb +bewacyzumab, N=137, n (%)	Grupa kontrolna: Bewacyzumab +placebo N=73, n (%)	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
niepożądane prowadzące do wstrzymania dawkowania			4,74]		3]
Zdarzenie niepożądane prowadzące do redukcji dawkowania	57 (42%)	3 (4%)	10,12 [3,58; 30,01]	<0,05	NNH=2 [2; 3]
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania terapii	34 (25%)	4 (5%)	4,53 [1,78; 11,98]	<0,05	NNH=5 [3; 10]

*wartości obliczone na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu z bewacyzumabem względem placebo z bewacyzumabem, wśród pacjentek z grupy niskiego ryzyka, z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia;
- następujących zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia: zmęczenia, nudności, niedokrwistości, limfopenii, wymiotów, leukopenii, obniżenia apetytu, zaburzeń smaku, duszności,
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania dawkowania o jakimkolwiek stopniu nasilenia;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawkowania o jakimkolwiek stopniu nasilenia;
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii o jakimkolwiek stopniu nasilenia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu z bewacyzumabem względem placebo z bewacyzumabem, wśród pacjentek z grupy niskiego ryzyka, z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem wystąpienia:

- nadciśnienia;
 - proteinurii;
 - zapalenia nosogardzieli,
- o jakimkolwiek stopniu nasilenia.

W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych i pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną.

Tabela 10. Profil bezpieczeństwa olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem względem bewacyzumabu+placebo, w subpopulacji pacjentów z niskim ryzykiem nawrotu – zdarzenia niepożądane o ≥ 3 stopniu nasilenia, występujące z częstością $\geq 3\%$ w którejkolwiek z grup [9].

Punkt końcowy	Grupa badana: olaparyb +bewacyzumab, N=137, n (%)	Grupa kontrolna: Bewacyzumab +placebo N=73, n (%)	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	76 (55%)	38 (52%)	1,07 [0,83; 1,41]	>0,05	-
Zmęczenie	9 (7%)	0 (0%)	Peto OR=4,92 [1,22; 19,94]	<0,05	NNH=15 [8; 69]
Nadciśnienie	27 (20%)	22 (30%)	0,65 [0,41; 1,07]	>0,05	-
Niedokrwistość	27 (20%)	1 (1%)	14,39 [2,60; 83,05]	<0,05	NNH=5 [3; 9]
Limfopenia	12 (9%)	1 (1%)	6,39 [1,11; 38,07]	<0,05	NNH=13 [7; 134]
Wymioty	2 (1%)	2 (3%)	0,53 [0,10; 2,98]	>0,05	-
Biegunka	1 (1%)	3 (4%)	0,18 [0,03; 1,22]	>0,05	-
Neutropenia	10 (7%)	3 (4%)	1,78 [0,55; 5,88]	<0,05	NNH=31 [10; 21]
Leukopenia	1 (1%)	2 (3%)	0,27 [0,04; 2,01]	>0,05	-

*wartości obliczone na podstawie danych z referencji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie olaparybu z bewacyzumabem względem placebo z bewacyzumabem, wśród pacjentek z grupy niskiego ryzyka, z rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia: zmęczenia, niedokrwistości, limfopenii i leukopenii o ≥ 3 stopniu nasilenia.

W przypadku zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia i pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych o ≥ 3 stopniu nasilenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną.

Zdarzenia niepożądane zakończone zgonem wystąpiły u 1 (0,3%) pacjenta otrzymującego olaparyb z bewacyzumabem i 2 (1%) pacjentów otrzymujących placebo z bewacyzumabem w grupie wysokiego ryzyka (brak istotnych różnic między grupami) oraz odpowiednio u 0 w porównaniu z 2 (3%) pacjentów w grupy niższego ryzyka (brak istotnych różnic między grupami).

Podsumowując: W badaniu PAOLA-1 leczenie podtrzymujące olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem przyniosło istotną korzyść w zakresie wydłużenia PFS u pacjentów z HRD-dodatnim nowotworem, zmniejszając ryzyko progresji lub zgonu o 61% w grupie wysokiego i o 85% w grupie niskiego ryzyka w porównaniu z bewacyzumabem+placebo.

Profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji jest ogólnie porównywalny w subpopulacji wysokiego i niskiego ryzyka.

4. WYNIKI BADANIA OBSERWACYJNEGO

Celem obserwacyjnego, jednoramiennego badania Saya i wsp. 2021 [6] była ocena efektów leczenia olaparybem u 16 pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, leczonych w ośrodku w Japonii. Ogółem 3 pacjentki miały raka pierwotnego z germinalnymi mutacjami BRCA, a 13 chorych – platynowrażliwego, nawrotowego raka jajnika.

Charakterystykę badania, populacji pacjentek w nim uczestniczących oraz ocenę w skali NICE przedstawiono odpowiednio w Tabeli 17, Tabeli 18 i Tabeli 19.

W subpopulacji pacjentek z rakiem pierwotnym, mediana PFS w wyniku terapii olaparybem wynosiła 6,5 miesiąca (zakres: 3,0-8,8 miesiąca), natomiast w subpopulacji chorych z nawrotowym rakiem jajnika medianę PFS oszacowano na 10,3 miesiąca (zakres: 2,7-27,1 miesiąca) [6].

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia nasilenia należała niedokrwistość (43,8%), neutropenia (12,5%), trombocytopenia (12,5%) i utrata apetytu (12,5%). Z uwagi na hematotoksyczność, po medianie 8 tygodni po rozpoczęciu terapii, czasowe wstrzymanie terapii na 2-8 tygodni terapii były konieczne u 2 (66,7%) pacjentek z rakiem pierwotnym i 5 (38,5%) pacjentek z rakiem nawrotowym. Ponadto u niemal połowy pacjentek była konieczna redukcja dawki leku [6].

Ograniczenia badania: niewielka liczba pacjentek, spośród których tylko 3 pacjentki odpowiadały populacji wnioskowanej (tj. miały raka pierwotnego), brak danych na temat dawkowania olaparybu oraz informacji czy był on stosowany w formie tabletek czy kapsułek, badanie opublikowane jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego stąd dane dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentek były ograniczone (brak danych na temat stopnia zaawansowania raka, wyniku operacji cytoredukcyjnej czy grupy ryzyka).

W związku z powyższymi ograniczeniami reprezentatywność populacji i interwencji w tym badaniu należy ocenić jako niejasną, względem wnioskowanej.

Podsumowanie: Autorzy badania wskazują że zdarzenia niepożądane o 3 stopniu nasilenia występowały z wyższą częstością niż we wcześniejszych raportach (badaniach), w związku z czym dawkowanie olaparybu wymaga dalszych badań w populacji japońskiej.

5. WYNIKI ANALIZY VERGOTE i wsp. 2022

W analizie klinicznej pt „Lynparza® w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z deficytem rekombinacji homologicznej” opisano abstrakt konferencyjny do analizy Vergote i wsp. 2022 [8], natomiast poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki tego opracowania na podstawie publikacji pełnotekstowej, opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego dla Lynparza w powyższym wskazaniu.

Z uwagi na brak badań z porównaniem pośrednim, w opracowaniu Vergote i wsp. 2022 [8] przeprowadzono porównanie pośrednie po dopasowaniu populacji (ang. *population-adjusted indirect treatment comparison*; PAITC) danych z badań fazy III (PAOLA-1 i SOLO-1) w celu oceny względnej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego olaparybem i bewacyzumabem w monoterapii i w skojarzeniu, u pacjentów z nowo zdiagnozowanym, zaawansowanym rakiem jajnika i mutacjami BRCA (BRCAm).

Niezakotwiczone PAITC przeprowadzono na podstawie danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza. Zebrano indywidualne dane poszczególnych pacjentów z badania SOLO-1 (olaparyb w porównaniu z placebo w terapii podtrzymującej) oraz pacjentów z mutacją BRCA z badania PAOLA-1 (olaparyb z bewacyzumabem w porównaniu z placebo z bewacyzumabem w terapii podtrzymującej). Każde ramię z badania PAOLA-1 zostało dopasowane, aby kluczowe wyjściowe cechy pacjentów były podobne do kohorty z badania SOLO-1. Analizy przeprowadzono u pacjentów z pełnymi danymi wyjściowymi. Do oszacowania porównawczej skuteczności różnych strategii leczenia podtrzymującego zastosowano ważoną analizę regresji Cox’a, uzupełnioną ważonymi analizami Kaplana-Meiera [8].

Tabela 11. Charakterystyka wyjściowa pacjentów z badania SOLO-1 i PAOLA-1 przed i po dopasowaniu [8].

Cecha	SOLO-1			PAOLA-1 przed dopasowaniem		PAOLA-1 po dopasowaniu do docelowego ramienia olaparybu	
	Olaparyb (oryginalna wielkość próby) N=260	Olaparyb (cel dopasowania), N=254	Placebo, N=126	Olaparyb +bewacyzu mab, N=151	Placebo +bewacyzu mab, N=71	Olaparyb +bewacyzu mab, N=151*	Placebo +bewacyzu mab, N=71*
Lokalizacja guza pierwotnego, (% w jajniku)	85	85	86	85	92	84	88
Pacjenci ze stanem sprawności 1 wg ECOG, %	23	23	19	25	24	23	29
IV stopień zaawansowania wg FIGO, %	15	14	18	28	31	14	16

Cecha	SOLO-1			PAOLA-1 przed dopasowaniem		PAOLA-1 po dopasowaniu do docelowego ramienia olaparybu	
	Olaparyb (oryginalna wielkość próby) N=260	Olaparyb (cel dopasowania), N=254	Placebo, N=126	Olaparyb +bewacyzu mab, N=151	Placebo +bewacyzu mab, N=71	Olaparyb +bewacyzu mab, N=151*	Placebo +bewacyzu mab, N=71*
Pacjenci z operacją odroczoną, %	36	34	34	43	38	40	37
Pacjenci z chorobą resztkową, %	21	22	23	32	30	26	22
Pacjenci z częściową odpowiedzią na chemioterapię I linii, %	27	26	21	15	17	19	17
Mediana wieku [lata]	53,6	53,6	53,4	57,0	55,0	54,3	53,9
Wiek ≥65 lat %	13	13	15	22	15	16	13

*Efektywna wielkość próby (tj. liczba nieważonych pacjentów, jaka byłaby wymagana, aby osiągnąć taką samą precyzję w oszacowaniu jak w próbie ważonej) wyniosła 110,8 dla grupy olaparyb+bewacyzumab i 54,7 dla grupy placebo+bewacyzumab.

W momencie pierwotnej analizy PFS mediana czasu obserwacji wyniosła 40,7 miesiąca (zakres międzykwartyłowy [IQR] 34,9-42,9) dla olaparybu i 41,2 miesiąca (32,2-41,6) dla placebo w badaniu SOLO-1 (data odcięcia zbierania danych: 17 maja 2018) i 22,7 miesiąca (zakres 18,0-27,7) dla olaparybu+bewacyzumab i 24,0 miesiąca (18,7-27,7) dla placebo+bewacyzumab w badaniu PAOLA-1 (data odcięcia zbierania danych: 22 marca 2019) [8].

Analiza PAITC obejmowała pełne dane dla 380 pacjentów w badaniu SOLO1 (254 pacjentów otrzymujących olaparyb i 126 pacjentów otrzymujących placebo) oraz 222 pacjentów z BRCAM w badaniu PAOLA-1 (151 pacjentów otrzymujących olaparyb+bewacyzumab i 71 pacjentów otrzymujących placebo+bewacyzumab).

Po dopasowaniu kohorta pacjentów z badania PAOLA-1 z BRCAM miała podobne dane wyjściowe do kohorty z badania SOLO-1, z wyjątkiem liczbowo niższej wartości wyniku leczenia pierwszego rzutu w postaci odpowiedzi częściowej, w ramionach leczenia w badaniu PAOLA-1 niż w ramionach leczenia SOLO1 [8].

Tabela 12. Wyniki 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 [8].

Ramiona	Pacjenci wolni od progresji choroby lub zgonu, % [95% CI] ^b		HR dla PFS [95% CI] ^a
	12 miesięcy	24 miesiące	
Olaparyb+bewacyzumab vs olaparyb			
Olaparyb+bewacyzumab, N=151	96 [93; 99]	82 [76; 89]	0,71 [0,45; 1,09]
Olaparyb, N=254	88 [84; 92]	73 [68; 79]	
Olaparyb vs placebo+bewacyzumab			
Olaparyb, N=254	88 [84; 92]	73 [68; 79]	0,48 [0,30; 0,75]
Placebo+bewacyzumab, N=71	81 [73; 91]	50 [39; 64]	
Olaparyb+bewacyzumab vs placebo			
Olaparyb+bewacyzumab, N=151	96 [93; 99]	82 [76; 89]	0,23 [0,14; 0,34]
Placebo, N=126	53 [45; 63]	36 [28; 45]	
Placebo+bewacyzumab vs placebo			
Placebo+bewacyzumab, N=71	81 [73; 91]	50 [39; 64]	0,65 [0,43; 0,95]
Placebo, N=126	53 [45; 63]	36 [28; 45]	

a) Oszacowanie metodą Kaplana-Meiera.

b) Wyniki oparte na ważonych danych po dopasowaniu statusu lokalizacji guza, statusu ECOG, stadium FIGO, czasu operacji (pierwotna vs odroczone), statusu choroby resztkowej po operacji (tak lub nie), odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu i wieku w PAOLA-1 dla podgrupy BRCAm z SOLO1.

Chociaż różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej, dodanie bewacyzumabu do olaparybu wiązało się z liczbową poprawą PFS w porównaniu z samym olaparybem (HR=0,71; 95% CI: 0,45; 1,09) odpowiednio 82% w porównaniu z 73% pacjentów nie miało progresji po 24 miesiącach [8].

Wykazano istotną statystycznie poprawę PFS po zastosowaniu samego olaparybu w porównaniu z placebo+bewacyzumab (HR=0,48; 95% CI 0,30; 0,75) (73% w porównaniu z 50% pacjentów było wolnych od progresji po 24 miesiącach), olaparybu z bewacyzumabem w porównaniu z placebo (HR=0,23; 95% CI 0,14; 0,34 (82% w porównaniu z 36% pacjentów nie miało progresji po 24 miesiącach), oraz placebo+bewacyzumab w porównaniu z placebo (HR=0,65; 95% CI 0,43; 0,95) (50% w porównaniu z 36% pacjentów nie miało progresji po 24 miesiącach) [8].

Wyniki analizy głównej zostały poparte wynikami analizy wrażliwości przy użyciu dopasowania wyniku skłonności (ang. *propensity score matching*) 1:1 i dostosowania do różnicy w wyjściowych wskaźnikach odpowiedzi między ramionami leczenia PAOLA-1 i SOLO1 [8].

Ogólnie, dopasowanie pacjentów PAOLA-1 z BRCAm, aby mieli podobną charakterystykę wyjściową do pacjentów z badania SOLO1 miało niewielki wpływ na wyniki bezpieczeństwa w badaniu PAOLA-1.

Tabela 13. Wyniki analizy profilu bezpieczeństwa z badania SOLO-1 i PAOLA-1 przed i po dopasowaniu [8].

Punkt końcowy, (%)	Przed dopasowaniem, %				Po dopasowaniu do ramienia olaparybu, %			
	Olaparyb+bewacyzumab, N=151	Olaparyb, N=254	Placebo+bewacyzumab, N=71	Placebo, N=126	Olaparyb+bewacyzumab, N=151	Olaparyb, N=254 (niedopasowany)	Placebo+bewacyzumab, N=71	Placebo, N=126 (niedopasowane)
Zdarzenie niepożądane dowolnego stopnia nasilenia	100%	98,4%	97,2%	92,9%	100%	98,4%	97,7%	92,9%
Zdarzenie niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia	58,3%	39,0%	47,9%	19,0%	58,4%	39,0%	47,3%	19,0%
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania terapii	19,9%	11,8%	4,2%	2,4%	21,1%	11,8%	7,2%	2,4%
Zdarzenie niepożądane prowadzące do redukcji dawkowania	43,7%	27,2%	4,2%	3,2%	44,1%	27,2%	2,6%	3,2%
Zdarzenie niepożądane prowadzące do wstrzymania dawkowania	60,3%	51,6%	19,7%	17,5%	61,1%	51,6%	21,9%	17,5%

Pacjenci otrzymujący olaparyb z bewacyzumabem częściej niż ci otrzymujący olaparyb w monoterapii doświadczali zdarzeń niepożądanych, które są często związane z bewacyzumabem, takich jak nadciśnienie (43% w porównaniu z 4%), chociaż największą częstość występowania nadciśnienia obserwowano w przypadku samego bewacyzumabu (55%) [8].

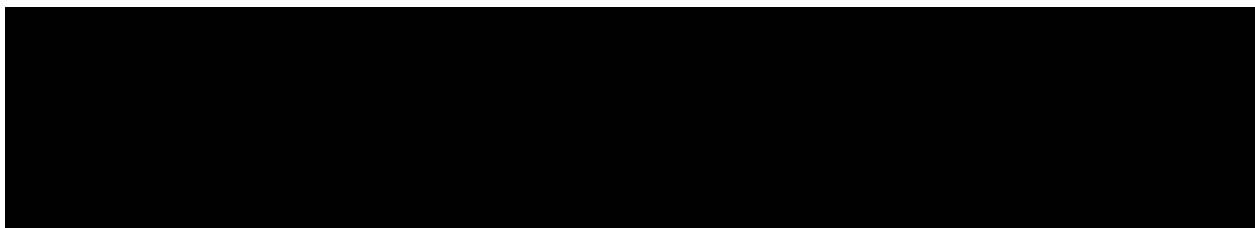
Większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 obserwowana w przypadku stosowania olaparybu z bewacyzumabem niż w przypadku samego olaparybu (58% w porównaniu z 39%) odzwierciedla głównie różnicę między grupami w nadciśnieniu ≥ 3 stopnia (15% w porównaniu z < 1%). Różnicę między olaparybem z bewacyzumabem a samym olaparybem w przerwaniu leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (21% w porównaniu z 12%) można częściowo wyjaśnić różnymi metodami postępowania/oceny przerwania leczenia pomiędzy badaniami [8].

W badaniu SOLO1 (data odcięcia zbierania danych: 5 marca 2020 r.) ostrą białaczkę szpikową (AML) zgłoszono u 3 (1,2%) z 260 pacjentów z olaparybem; w grupie placebo nie odnotowano przypadków zespołu mielodysplastycznego [MDS]/AML. U pacjentów z BRCAm w badaniu PAOLA-1 (data odcięcia zbierania danych: 22 marca 2020 r.) MDS/AML zgłoszono u 3 (1,9%) ze 157 pacjentów w ramieniu

olaparyb+bewacyzumab i 1 (1,3%) z 80 pacjentów w grupie placebo+bewacyzumab ramię [porównanie bez dopasowania] [8].

Podsumowanie: Wyniki analizy PAITC przemawiają za korzyściami wynikającymi ze stosowania leczenia podtrzymującego olaparybem w monoterapii lub w połączeniu z bewacyzumabem, u pacjentek z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika z mutacją BRCA. Analiza wskazuje, że względna korzyść kliniczna bewacyzumabu wydaje się być addytywna a wyniki są spójne w różnych schematach leczenia.

6. OLAPARYB W PORÓWNANIU Z NIRAPARYBEM



Zidentyfikowano natomiast analizę Hettle i wsp. 2020 [1], uwzględniającą porównanie z dopasowaniem populacji z badań PAOLA-1 i PRIMA (główne badanie RCT uwzględniające porównanie niraparybu z placebo, w leczeniu podtrzymującym pacjentek z nowo rozpoznany, zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej), którą opisano szczegółowo w Analizie klinicznej [1], w rozdziale 6.3.



Szczegółowy opis metodyki i wyników badania PRIMA, wraz z analizą możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przedstawiono w Analizie klinicznej w rozdziale 15.4, 6 i 6.1 [1]. Zestawianie wyników badania PAOLA-1 i PRIMA przedstawiono w rozdziale 6.2.2 [1]. W niniejszym uzupełnieniu zestawiono natomiast nowe dane z dodatkowej referencji do badania PAOLA-1 - Harter i wsp. 2022 [9] (dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka) z danymi z badania PRIMA [1].

Kluczowe wyniki z analizy Hettle i wsp. 2020

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 [1].

Tabela 14. Wyniki niezakotwiczonego (*unanchored*) porównania pośredniego po dopasowaniu populacji z uwzględnieniem pacjentów z badań PAOLA-1 i PRIMA – przeżycie wolne od progresji choroby – analiza Hellte (opisana w Analizie klinicznej [1]).

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 przeprowadzone w opracowaniu Hellte i wsp. 2020 [1] 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.

Zestawienie danych z badania PAOLA-1 (Harter i wsp. 2022 [9]) dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka) z danymi z badania PRIMA [1]

W referencji Harter i wsp. 2022 [9] zastosowano podobną definicję pacjentów z grupy wysokiego ryzyka do przedstawionej w ramach badania PRIMA, tj. pacjentów w stadium III wg FIGO, którzy przeszli

operację pierwotną [upfront, przed zastosowaniem chemioterapii] i mieli chorobę resztkową lub którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową, lub pacjentów w stadium IV wg FIGO.

W badaniu PRIMA dodatkowo uwzględniano również pacjentki nieoperowane w stadium III.

Tabela 15. Porównanie wyników z zakresu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) z badania PAOLA-1 i PRIMA dla pacjentek z grupy wysokiego ryzyka [9], [1].

Punkt końcowy	Populacja	PAOLA-1		PRIMA	
		Olaparyb +bewacyzumab	Placebo +bewacyzumab	Niraparyb	Placebo
Subpopulacja wysokiego ryzyka					
Mediana PFS [miesiące], HR [95% CI]					
PFS	HRD	36,0	16,0	21,9	10,4
		0,39 [0,28; 0,54]		0,43 [0,31; 0,59]	
	[inne niż BRCA]	20,3	15,4	19,6	8,2
		0,51 [0,31; 0,83]		0,50 [0,31; 0,83]	
	BRCA	36,0	19,4	22,1	10,9
		0,37 [0,23; 0,59]		0,40 [0,27; 0,62]	

Zarówno dodanie olaparybu jak i niraparybu do leczenia podtrzymującego wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem PFS, we wszystkich subpopulacjach pacjentek z HRD, w tym BRCA.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] 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, Kraków. lipiec-listopad 2021
- [2] Zhaolun Cai, Chunyu Liu, et al., Comparative safety and tolerability of approved PARP inhibitors in cancer: A systematic review and network meta-analysis, *Pharmacological Research*, Volume 172, 2021,
- [3] Montegut C., Falandry C., et al., Safety and quality of life of first-line maintenance olaparyb plus bevacizumab in older patients with advanced ovarian cancer in the PAOLA-1 trial, 2021 DOI: 10.1136/ijgc-2021-ESGO.346;
- [4] Pujade-Lauraine E., Brown J., et al., Homologous recombination reappear mutation gene panels (excluding BRCA) are not predictive of maintenance olaparyb plus bevacizumab efficacy in the first-line PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial, 2021;
- [5] Sabatier R., Rousseau, et al., Efficacy and safety of maintenance olaparib and bevacizumab (bev) in ovarian cancer (OC) patients (pts) aged ≥65 years (y) from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 first-line trial, 2021 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1181>;
- [6] Saya N., Natsuko M., et al., Clinical outcomes of olaparib for ovarian cancer in our hospital, The 73rd Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2021;
- [7] Stemmer A., Shafran I., et al., Comparison of Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors (PARPi) as Maintenance Therapy for Platinum-Sensitive Ovarian Cancer: Systematic Review and Network Meta-Analysis, *Cancers*. 2020; 12(10):3026. <https://doi.org/10.3390/cancers12103026>;
- [8] Ignace Vergote, Isabelle Ray-Coquard, et al., Population-adjusted indirect treatment comparison of the SOLO1 and PAOLA-1/ENGOT-ov25 trials evaluating maintenance olaparib or bevacizumab or the combination of both in newly diagnosed, advanced BRCA-mutated ovarian cancer, *European Journal of Cancer*, Volume 157, 2021
- [9] Philipp Harter, Marie Ange Mouret-Reyner, et al., Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial, *Gynecologic Oncology*, Volume 164, Issue 2, 2022,

8. ANEKS

Tabela 16. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Zhaolun Cai i wsp. 2021 [2]	Stemmer i wsp. 2020 [7]
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	<p><u>TAK, jeśli jest zawarta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - populacja; - interwencja; - komparator; - punkty końcowe. <p><u>Opcjonalnie (rekomendowane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ramy czasowe okresu obserwacji. 	TAK NIE	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]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli:</u></p> <p>Autorzy przeglądu oświadczyli, że posiadają spisany protokół lub wytyczne, zawierające <u>wszystkie</u> poniższe elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pytanie (pytania) badawcze; - strategię wyszukiwania; - kryteria włączenia/wykluczenia; - ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. <p><u>TAK, jeśli:</u></p> <p>Spełnione są wszystkie kryteria dla „częściowego TAK”, a dodatkowo protokół przeglądu został zarejestrowany i zawarto w nim:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plan meta-analizy/syntezy danych jeśli będzie wykonana ORAZ - plan badania przyczyn heterogeniczności; - uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu. 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	NIE
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	<p><u>TAK, jeśli uwzględniono jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	NIE
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? [Kluczowa domena]	<p><u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p><u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań; - przeszukano rejestry badań klinicznych; - uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny; - przeszukano w uzasadnionych przypadkach „szarą literaturę”; - przeszukiwanie przeprowadzono w ciągu 24 miesięcy przed zakończeniem tworzenia przeglądu. 	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	Częściowo TAK
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<p><u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - co najmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; 	TAK NIE	TAK	NIE

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Zhaolun Cai i wsp. 2021 [2]	Stemmer i wsp. 2020 [7]
	- LUB dwóch analityków kwalifikowało zidentyfikowane badania do przeglądu i uzyskało dobrą zgodność ($\geq 80\%$); a pozostała część badań została zakwalifikowana przez jednego analityka			
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	<u>TAK, jeśli jedno z poniższych:</u> - 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 ($\geq 80\%$); pozostała część danych została wyekstrahowana przez jednego z analityków	TAK NIE	TAK	NIE
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? [Kluczowa domena]	<u>Częściowo TAK, jeśli:</u> - przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które na podstawie analizy pełnych tekstów zostały wykluczone z przeglądu. <u>TAK, jeśli dodatkowo:</u> - podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu.	TAK Częściowo TAK NIE	NIE	NIE
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	<u>Częściowo TAK, jeśli (wszystkie poniższe):</u> - opisano populację; - opisano interwencje; - opisano komparatory; - opisano punkty końcowe; - opisano projekt badania. <u>TAK, jeśli dodatkowo (wszystkie poniższe):</u> - 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. <i>study's setting</i>); - określono ramy czasowe okresu obserwacji.	TAK Częściowo TAK NIE	TAK	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB; ang. <i>risk of bias</i>) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - braku ukrycia kodu alokacji (ang. <i>unconcealed allocation</i>) ORAZ - braku zaślepienia pacjentów oraz osób oceniających wyniki (niewymagane w przypadku obiektywnych punktów końcowych, takich jak zgon z jakiegokolwiek przyczyny). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - 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
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Dla „częściowego TAK” RoB powinno być ocenione na podstawie:</u> - czynników zakłócających ORAZ - błędów systematycznego doboru próby (ang. <i>selection bias</i>). <u>TAK, jeśli dodatkowo oceniono RoB na podstawie:</u> - metod zastosowanych w celu ustalenia pewności ekspozycji oraz punktów końcowych ORAZ	TAK Częściowo TAK NIE Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT	Uwzględniono jedynie badania RCT

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Zhaolun Cai i wsp. 2021 [2]	Stemmer i wsp. 2020 [7]
	- selekcji raportowanych wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego.			
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	<u>TAK, jeśli:</u> - zamieszczono źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie podano informację, że poszukiwano informacji odnośnie źródeł finansowania, ale nie były one raportowane we włączonych badaniach, należy zaznaczyć odpowiedź „TAK”.</i>	TAK NIE	NIE	NIE
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? [Kluczowa domena]	<u>Dla badań RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - 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 jakiegokolwiek heterogeniczności.	TAK NIE Nie przeprowadzono meta-analizy	TAK	TAK
	<u>Dla badań nie-RCT:</u> <u>Tak, jeśli:</u> - uzasadniono syntezę danych w meta-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
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej syntezy wyników?	<u>Tak, jeśli:</u> - 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
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - 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
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników ?	<u>Tak, jeśli:</u> - 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
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? [Kluczowa domena]	<u>Tak, jeśli:</u> - 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

Pytanie	Składowe pytania	Możliwe odpowiedzi	Zhaolun Cai i wsp. 2021 [2]	Stemmer i wsp. 2020 [7]
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	<p><u>Tak, jeśli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - autorzy przeglądu zaznaczyli brak konfliktu interesów; - LUB opisano źródła finansowania wraz z wyjaśnieniem sposobu postępowania w przypadku wystąpienia konfliktu interesów. 	TAK NIE	TAK	TAK
Końcowa ocena jakości metodologicznej (wiarygodności) przeglądu systematycznego	<p>WYSOKA - brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>UMIARKOWANA - więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanej za niekluczową*; przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>** liczne negatywne odpowiedzi w domenach niekluczowych mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej:</p>	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

*Kluczowe domeny dla oceny jakości przeglądu systematycznego oznaczono dodatkowo popielatym tłem.

Tabela 17. Charakterystyka badania dotyczącego zastosowania olaparybu w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem 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
Saya i wsp. 2021 [6]	Badanie obserwacyjne, jednośrodkowe, typu IVC. Badanie częściowo opublikowane – w	Pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika. <u>Grupa badana:</u> olaparyb (brak danych na temat dawkowania), N=16.	Okres obserwacji: dane zbierane od kwietnia 2018 do września 2020. Okres leczenia: brak danych.	-	- PFS; - profil bezpieczeństwa.	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjentki z zaawansowanym pierwotnym lub nawrotowym rakiem jajnika, leczone olaparybem w ośrodku w Japonii. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie podano.

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
	<p>postaci abstraktu konferencyjnego.</p> <p>Czas trwania badania kwiecień 2018 – wrzesień 2020.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ocena w skali NICE: 3 punkty.</p>					

Tabela 18. Charakterystyka populacji włączonej do badania Saya i wsp. 2021 [6].

Cecha	Olaparyb, N=16
Pacjentki z pierwotnym rakiem jajnika z zarodkowymi mutacjami BRCA, n	3
Mediana (zakres) liczby cykli chemioterapii opartej na związkach platyny w ramach I linii leczenia	7 (5-8)
Pacjentki z platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika, n	13
Mediana (zakres) liczby cykli chemioterapii opartej na związkach platyny u pacjentek z rakiem nawrotowym	4 (2-6)
Odpowiedź na chemioterapię oparta na związkach platyny u pacjentek z rakiem nawrotowym	12 – częściowa odpowiedź; 1 – brak częściowej odpowiedzi na leczenie/brak progresji choroby przed podaniem olaparybu.

Tabela 19. Ocena badania Saya i wsp. 2021 [6] zgodnie z kryteriami NICE.

Oceniane kryterium	Saya i wsp. 2021 [6]
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt)

Oceniane kryterium	Saya i wsp. 2021 [6]
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), ze względu na raka pierwotnego lub nawrotowego
Ocena	3 punkty